Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

FRÜH– UND SPÄTTHROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE BEI ABDOMINALEN HYSTEREKTOMIEN GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HEINZ MILLER
aus Ulm/Donau

1978

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

FRÜH– UND SPÄTTHROMBOEMBOLIEPROPHYLAXE BEI ABDOMINALEN HYSTEREKTOMIEN GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
HEINZ MILLER
aus Ulm/Donau

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter : Professor Dr. E. Kidess
(Professor Dr. H. A. Hirsch)
2. Berichterstatter : Professor Dr. H. Fischer

Inhaltsverzeichnis
==========

Einleitung	S. 1
Literaturübersicht	S. 6
Dextrane	S. 6
Der fibrinstabilisierende Faktor (XIII)	S. 13
Material und Methoden	S. 16
Thrombozytenzählung	S. 18
Hämoglobinbestimmung	S. 18
Hämatokrit (Hk)	S. 19
Faktor XIII	S. 19
Born-Test	S. 23
Thrombelastographie	S. 23
Auswertung	
Reihenfolge der Ergebnisse	S. 26
Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Testung	S. 67
Übersicht über die Ergebnisse bei vaginaler Hysterektomie	S. 68
Diskussion der Ergebnisse	S. 69
Abdominale Hysterektomien	S. 69
Interruptio graviditatis	S. 76
Zusammenfassung	S. 78
Anhang	S. 79
Literaturverzeichnis	S.110

Einleitung

Die Beobachtung von Thrombosen ist schon aus der frühen medizinischen Literatur bekannt. Auch heute noch gelten für die Entstehung einer Thrombose die Bedingungen, die Virchow (62) in seiner klassischen Trias folgendermaßen umriß:
- Änderung der Gefäßwand
- Änderung der Zirkulation
- Änderung der Blutzusammensetzung.

Der Zusammenhang zwischen Operation und postoperativer Thrombose ist ebenfalls schon lange bekannt. 1905 konnte Morawitz als mögliche Ursache dafür eine postoperativ erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes feststellen (51). Kurze Zeit später wurde dann die Herabsetzung der Zirkulation der unteren Extremitäten als ein thrombosefördernder Faktor erkannt und als Konsequenz eine postoperative Thromboseprophylaxe durch physikalische Maßnahmen vorgeschlagen (39).

Die Bedeutung der postoperativen Thrombose zeigen große Statistiken, z.B. Jorpes (42). So wurden bei der Autopsie in 35,6 % der Fälle Thrombosen gefunden, klinisch waren jedoch nur in 1,36 % der Fälle Thrombosen diagnostiziert worden. Die meisten Thrombosen verlaufen also ohne lokale und allgemeine Symptome.

Physikalische Maßnahmen, die durch eine Verbesserung der Zirkulation besonders der unteren Extremitäten wirken, wurden schon 1908 vorgeschlagen (39) und ihre Wirksamkeit später anhand großer Statistiken bewiesen (42, 67).

Durch Heparin, das in die Blutgerinnung eingreift, konnte die Sterblichkeit an postoperativen thromboembolischen Komplikationen von 0,69 % auf 0,1 % signifikant gesenkt werden (20). Mayer beobachtete bei Patienten unter Cumarintherapie,

wodurch ebenfalls die Gerinnungsfähigkeit herabgesetzt wird, nur 12 % der Komplikationen einer unbehandelten Kontrollgruppe an insgesamt 34 760 Patienten (50).

Daher wird die Forderung gestellt, daß eine wirksame Thromboseprophylaxe ihren vollen Effekt noch am Operationstag entfalten muß. Sie muß in der Lage sein, zu diesem Zeitpunkt sowohl die Durchblutungsgröße als auch die Gerinnbarkeit zu beeinflussen, so daß es weder zur Hypozirkulation noch zur Hyperkoagulabilität kommt, die beide ohne Therapie unmittelbar postoperativ auftreten (66, 61). Aufgrund der großen Bedeutung der postoperativen Thrombose ist bei Erwachsenen eine generelle und keine partielle Prophylaxe anzustreben. Deshalb muß die Prophylaxe bei der Anwendung mit möglichst wenig Komplikationen behaftet sein.

Die Thromboembolieprophylaxe mit physikalischen Maßnahmen wie Wickeln der unteren Extremitäten, sowie frühes Aufstehen ist nur voll wirksam, wenn sie mit ausreichender aktiver Muskelbewegung verbunden ist, was phlebographische Messungen zeigten (34). Diese Forderungen sind jedoch gerade bei Schwerkranken und Patienten der Abdominalchirurgie besonders schwierig zu erfüllen, meistens jedoch gar nicht. Außerdem wirken physikalische Maßnahmen nur auf die postoperativ herabgesetzte Zirkulation, nicht jedoch auf die Hyperkoagulabilität. Trotzdem kann dadurch eine Senkung der Thromboembolierate auf die Hälfte erreicht werden (42).

Eine weitere Möglichkeit der Thromboseprophylaxe stellt die Verabreichung von Antikoagulantien dar (36). Um die Prophylaxe mit größt möglicher Sicherheit durchzuführen, ist jedoch ein zuverlässiges Gerinnungslabor und ein erfahrener Thrombosearzt erforderlich. Es bestehen jedoch zahlreiche Unverträglichkeiten mit anderen vielverwandten Arzneimitteln (37). Durch Einstellen des Quickwertes zwischen 15 % und

25 % mittels Cumarinen konnte Lüders eine Abnahme thromboembolischer Komplikationen auf 1/6 einer Kontrollgruppe herbeiführen; jedoch waren Blutungskomplikationen drei- bis viermal häufiger (46).

Die Cumarine bewirken in der Leber durch kompetitive Verdrängung des Vitamin K eine Hemmung der Synthese der Gerinnungsfaktoren VII, IX, X und Prothrombin. Da nur die Synthese der Faktoren, nicht jedoch ihre Aktivität im Blut beeinflußt wird, nimmt die Gerinnungsfähigkeit erst ab, wenn die zirkulierenden Faktoren abgebaut sind; das nimmt etwa drei Tage in Anspruch. Bei Überdosierung kann Vitamin K als Antidot eingesetzt werden, das jedoch mit einer Latenzzeit von 6 bis 12 Stunden wirkt; außerdem ist der Organismus durch Speicherung des Vitamin K in der Leber dann für einige Zeit nicht mehr durch Cumarine zu beeinflussen (49).

Heparin wirkt ebenfalls auf die Blutgerinnung, aber ohne Verzögerung des Wirkungseintritts und erscheint aufgrund seiner Sofortwirkung zur Thromboembolieprophylaxe sinnvoll (16). Die Sterblichkeit an thromboembolischen Komplikationen konnte durch Heparin von 0,69 % auf 0,1 % signifikant gesenkt werden; als Komplikationen traten dabei jedoch Wund- und Retroperitonealhämatome auf (20). Außerdem beobachtete Gruber in 8,5 % seiner Fälle unter Low Dose Heparin Blutungskomplikationen. Im Vergleich zu Dextranen mußte die Thromboembolieprophylaxe mit Heparin signifikant häufiger abgebrochen werden (32).

In letzter Zeit wurde von mehreren Autoren über die erfolgreiche Anwendung von Dextranen zur Thromboembolieprophylaxe berichtet (6, 17, 21, 61). Unter therapeutischen Dosierungen wurden auch keine hämorrhagischen Diathesen beobachtet (29). Dies beruht auf einer Erniedrigung der Viskosität und damit der Umlaufzeit des Blutes und einer Erhöhung des Blutdurchflusses (28); zweitens wird die ohne Therapie postoperativ

erhöhte Faktor VIII Konzentration bis in den Normbereich gesenkt (61) und drittens die postoperativ gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten gesenkt (15). Klinisch beobachtete Lüders (46) im Vergleich zu einer Kombination aus Marcumar^{R} und Heparin signifikant weniger Blutungskomplikationen bei Dextran. Dextran soll außerdem einen Einfluß auf die Struktur des bei der Gerinnung gebildeten Fibrinpolymers haben, woraus sich Störungen der Wundheilung ergeben könnten (5), auch werden von einigen Autoren postoperativ vermehrt Sickerblutungen unter Dextran beschrieben (55, 23). Lüders beobachtete im Großversuch unter Dextrangabe keinen erhöhten Blutverlust, wohl aber eine erhöhte Blutungsneigung unter Marcumar^{R} und Heparin (46).

Die Frequenz der Nebenwirkungen ist jedoch geringer als die der Antikoagulantien. Gruber mußte die Heparintherapie (Low Dose) in 8,5 % der Fälle wegen Nebenwirkungen abbrechen. Der Unterschied zwischen Heparin und Dextran war signifikant (32).

Aufgrund der Forderungen, die an eine wirksame Thromboembolieprophylaxe zu stellen sind, wird folgende Therapie durchgeführt:
Intraoperativ 1 x 500 ml Macrodex^{R} zum sofortigen Thromboembolieschutz
ab dem Tag nach der Operation Therapie mit Sintrom^{R} nach Quick-Wert.
Die Vorteile dieser Kombination sind der sofortige Wirkungseintritt, dann wenn er benötigt wird, keine Gefahr von Nachblutungen in den ersten zwei Tagen nach der Operation, an welchen die Blutungsgefahr sonst groß wäre, eine forcierte Frühmobilisation, der Komplikationen folgen könnten, erübrigt sich, eine Thromboembolieprophylaxe ist auch über die Mobilisierung des Patienten hinaus durch orale Medikation möglich.

Durch klinische Beobachtung und durch gerinnungsphysiologische Untersuchungen besonders der Dextranwirkung soll die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Thromboembolieprophylaxe auch im Hinblick auf den Frühschutz überprüft werden. Zur rechtzeitigen Erkennung von Auswirkungen auf die Wundheilung wird noch die Konzentration des Gerinnungsfaktors XIII beobachtet. Kontraindikationen dieser Prophylaxe, z.B. allergische Reaktionen auf Dextrangabe, bleiben in unserer Arbeit unberücksichtigt. In den von uns beobachteten Fällen traten, unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl, keine Komplikationen auf.

Literaturübersicht

Dextrane

Chemie der Dextrane

Dextrane gehören zur Stoffklasse der Polysaccharide mit der allgemeinen Summenformel $(C_6H_{10}O_5)_n$, die unter Einwirkung eines Enzyms des Bact. Leuconostoc mesenteroides aus Saccharose gemäß folgender Summengleichung entstehen (53):

$$n \times C_{12}H_{22}O_{11} \longrightarrow (C_6H_{10}O_5)_n + n \times C_6H_{12}O_6$$

Saccharose Dextran Fructose

Die Bindungen zwischen den Glucosemolekülen, den Monomeren des polymeren Dextrans, sind überwiegend 1,6-alpha-glykosidisch; 1,4, 1,3 und 1,2 Bindungen kommen jedoch in geringer Zahl auch vor und bestimmen den Grad der Verzweigung des Dextranmoleküls (33).

Das Molekulargewicht des nativen Dextrans liegt über 100 Millionen. Durch partielle Säurehydrolyse und anschließendes Fraktionieren wird das Molekulargewicht des Dextrans auf die Größenordnung von 10 000 - 100 000 reduziert (60). Bei der Angabe des Molekulargewichtes handelt es sich immer um das mittlere Molekulargewicht, das stark angereichert ist; Moleküle mit größerem oder kleinerem Molekulargewicht sind jedoch, wenn auch in sehr kleiner Zahl, ebenfalls vorhanden. Da das Verhalten von Dextranen in engem Zusammenhang zu ihrem Molekulargewicht steht, muß eine Beschreibung von Dextraneffekten immer auch die Angabe des mittleren Molekulargewichtes enthalten (56, 52, 45).

Verhalten der Dextrane im Körper

Bis zu einem Molekulargewicht von 50 000 werden Dextrane glomerulär filtriert und erscheinen im Urin (64). Höher molekularere Dextrane werden durch die 1,6 Glucosidase abgebaut und erscheinen dann im Kohlendioxid der Atemluft, als Karbonat im Urin, in Aminosäuren und Fetten (nachgewiesen von (60) durch radioaktiv markiertes Dextran).

Über einem Molekulargewicht von 75 000 fällen die Dextrane Albumine und Fibrinogen, an welche auch schon niedermolekularere Dextrane gebunden sind, aus (56). Aufgrund der verschiedenen Eliminationswege verhalten sich die biologischen Halbwertszeiten der Dextrane entsprechend ihrem Molekulargewicht. Zur therapeutischen Anwendung kommen (52):

	Molekulargewicht	HWZ
Rheomacrodex^{R}	40 000	90 min
Macrodex a	60 000	8 h
Macrodex b	75 000	10 h

Der maxxmale Effekt tritt zwischen 2 h und 5 h nach der Dextrangabe ein. An gesunden Freiwilligen betrug die Plasmakonzentration nach 1 l Dextran (70 000) nach 1 h 12 mg/ml und nach 24 h 4 mg/ml (65). Wie sich aus den biologischen Halbwertszeiten ersehen läßt, kommt aufgrund der längeren Verweildauer im Kreislauf vor allem Macrodex als Plasmaexpander zur Anwendung.

Ab einem Molekulargewicht von 85 000 treten dann häufiger allergische Reaktionen wie Schüttelfrost und Nausea auf, ein Hinweis auf einen höheren Verzweigungsgrad der Dextranmoleküle (45).

Rheologische Wirkungen

Die Zirkulationsverbessernde Wirkung des Dextrans zeigt sich in einer signifikanten Erhöhung des Blutdurchflusses und in einer Erniedrigung der Kreislaufzeit (28). Bei an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossenen Patienten wurde durch direkte Beobachtung der Kapillargefäße nach Gabe von Rheomacrodex ebenfalls eine verbesserte Durchblutung, hier an der Konjunctiva, festgestellt (48). Diese Wirkungen werden sowohl durch die verbesserte Kreislaufsituation (größeres Blutvolumen, vergrößertes venöses Angebot ans Herz, deshalb gesteigertes Herzminutenvolumen), als auch durch die im Folgenden beschriebenen Effekte auf die Blutbahn und das Blut mit verursacht.

Wirkungen auf Intima und Thrombozyten

Die adhäsivität von Thrombozyten an Glas wird durch Gabe von Dextranen niederen Molekulargewichtes vermindert; diese Herabsetzung der Adhäsivität beobachteten jedoch alle Autoren in vivo, keiner nach Gabe von Dextranen in vitro. (18,22, 27). Die Wirkung der Dextrane wies dabei im Hinblick auf ihr Molekulargewicht (bis 80 000) qualitativ keine, jedoch quantitative Unterschiede auf: Mit steigendem Molekulargewicht stieg auch die Wirkung der Dextrane auf die Thrombozytenadhäsion, bzw. für den gleichen Effekt war eine niedere Konzentration eines höhermolekularen Dextrans erforderlich (27). Durch isovolämischen Austausch am Kaninchen wurde die Herabsetzung der Adhäsivität der Thrombozyten als Folge eines Verdünnungseffektes durch die Dextrangabe selbst ausgeschlossen (38). Ebenso wird die Aggregationsneigung der Thrombozyten (27, 59, 61) und die ADP induzierte Aggregation (19, 26) nach in vivo Gabe von niedermolekularen Dextranen herabgesetzt, durch in vitro gabe jedoch nicht beeinflußt! Durch Vergleich von Dextranen mit Haemaccel^{R}, das keine Wirkung auf die Throm-

bozytenaggregation zeigt, ist auch hier ein reiner Verdünnungseffekt auszuschließen (26). Im Hinblick sowohl auf die Aggregationsneigung als auch auf die Adhäsivität besteht eine Abhängigkeit der Wirkung von der Applizierten Dosis.

Durch Studien der Thrombozytenfunktion mittels Raster- und Transmissionselektronenmikroskop wurde die Reaktionsweise von Thrombozyten auf verschiedene Aktivatoren und Hemmer bekannt. Die im Folgenden gemachten Aussagen sind rein morphologischer Natur. Thrombozyten liegen normalerweise im peripheren strömenden Blut in Form einer Scheibe vor, also flach und mehr oder weniger rund, jedoch ohne Ausstülpungen, sogenannte Pseudopodien. Auf den Reiz eines Aktivators hin verlassen die Thrombozyten die scheibenähnliche Form und bilden Pseudopodien aus. Je nach Art des auslösenden Aktivators verläuft die Reaktion nun verschieden weit: Auf ADP als Aktivator werden die Pseudopodien nun immer ausgeprägter, die Thrombozyten sehen aus wie Dendriten und bilden ein dichtes Netz. Jeder einzelne Thrombozyt bleibt jedoch als Individuum erhalten, da es zu keiner Verschmelzung der Membranen kommt. Die durch ADP ausgelöste Aggregation der Thrombozyten bleibt als Folge der erhaltenen Thrombozytenmembran reversibel. Auch bei Kollagen als Aktivator reagieren Thrombozyten zunächst mit der Ausbildung von Pseudopodien und anschließendem Übergang in die dendritische Form; dann kommt es jedoch zur Fusion der Membranen der einzelnen Thrombozyten, sie sind als Individuen nicht mehr erhalten. Die durch Kollagen induzierte Aggregation ist als Folge der Membranfusion irreversibel und zusätzlich stärker als die durch ADP induzierte.

Durch Dextran wird nun die Aggregation verändert; das elektronenmikroskopische Bild von mit Dextran (40 000) behandelten Thrombozyten ist dem mit Histamin, einem Hemmer der Thrombozytenaktivation, behandelten Thrombozyten ähnlich. Die morphologische Antwort der Thrombozyten auf den aktivierenden

Reiz wird abgeschwächt und eine andere, die Thrombozytenfunktion verändert sich also qualitativ und quantitativ (4, 5).

Die Wirkung der Dextrane beruht vermutlich auf einem Oberflächeneffekt, der von ihrem Molekulargewicht abhängt (25). Die Anlagerung der Dextranmoleküle an die Thrombozytenoberfläche soll als Folge elektrostatischer Anziehung erfolgen (9). Der Anlagerung der Dextrane folgt eine Schwellung der einzelnen Thrombozyten, die eine Zunahme des Zeta-Potentials der Thrombozytenoberfläche nach sich zieht. Die Zunahme des Zeta-Potentials bedeutet nichts anderes, als daß die negative Ladung der Thrombozyten größer wird. Die Aggregation der Thrombozyten ist damit erschwert, weil die abstoßende Kraft zweier gleichnamiger Ladungen der Größe dieser Ladungen proportional ist; die Adhäsivität und Aggregationsneigung ist herabgesetzt. Dabei soll die Anlagerung der Dextranmoleküle in Form einer monomolekularen Schicht auf der Thrombozytenoberfläche erfolgen (dieser Befund wurde jedoch in vitro erhoben und bedarf, da, wie schon erwähnt, der Dextraneffekt bis jetzt nur in vivio beobachtet wurde, einer kritischen Würdigung). Mit Dextran behandelte Thrombozyten weisen bei der Elektrophorese Unterschiede zu nicht behandelten auf, d.h. die elektrischen Ladungen sind unterschiedlich (59). Daraus kann jedoch allenfalls auf eine Veränderung des Zetapotentials, nicht jedoch auf Ursachen und die Art der Anlagerung von Dextranmolekülen an die Thrombozitenoberfläche geschlossen werden.

Ebenso wie die Thrombozyten (41) lagern sich auch die Dextranmoleküle an Endothelläsionen in besonders großer Zahl an. Auf der übrigen, intakten Intima der Gefäßwand bilden sie einen dichten monomolekularen Film. Dabei stehen die Dex-

tranmoleküle mit ihrer Längsachse senkrecht zur Intima dicht gepackt. Das der Intima zugewandte Ende des Dextranmoleküls ist dabei die freie Aldehydgruppe (9).
Die Erklärung der Tatsache, daß die Effekte der Dextrane auf die Thrombozyten und deren Funktion nur in vivo möglich sind, ist aus den bis jetzt bekannten Fakten nicht befriedigend möglich.

Wirkung auf die Blutgerinnung

Durch Dextran (40 000) läßt sich bei einer experimentellen Pankreatitis des Hundes die gewöhnlich als Folge auftretende Hyperkoagulabilität, der dann Thrombosen folgen, verhindern (24). Für die Steigerung der Thrombosebereitschaft ist vor allem der plasmatische Gerinnungsfaktor VIII verantwortlich, während die restlichen plasmatischen Faktoren von untergeordneter Bedeutung sind (54), der in Fällen erhöhter Thromboseneigung, z.B. nach Operationen (61), experimenteller Pankreatitis erhöht ist. Auf erhöhte Faktor VIII-Spiegel üben Dextrane (60 000) einen erniedrigenden Einfluß aus, wohingegen sie auf Faktor VIII-Spiegel im Normbereich nur leicht senkend wirken; Dextrane normalisieren also pathologisch erhöhte Konzentrationen des Faktors VIII (61).
Neben diesen günstigen Ergebnissen berichten eine Reihe von Autoren (7, 23, 55) von postoperativ herabgesetzter Gerinnungsfähigkeit nach Dextranen.
Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten Dextrane außerdem einen Einfluß auf die Struktur des bei der Gerinnung gebildeten Fibrinpolymers (5).
Auch alle hier aufgeführten Autoren fanden die Dextraneffekte nur in vivo.

Deutungsversuch: Alle bisher aufgezählten Beobachtungen und die Reaktionen von Dextranen mit hochmolekularen Eiweißkörpern des Blutes, zu denen ebenfalls die Gerinnungsfaktoren

zählen (56) lassen folgenden Schluß zu:
Während der postoperativen Hyperkoagulabilität treten vermehrt Gerinnungsfaktoren und Zwischenprodukte der Blutgerinnung auf, alles hochmolekulare Eiweißkörper, an welche sich Dextrane ebenso wie an das Albumin binden. Entweder kommt es nun schon allein durch die Anlagerung der Dextranmoleküle an diese Eiweißkörper zu deren Inaktivierung, oder die mit Dextran beladenen Eiweißkörper werden schneller ins RES transportiert und abgebaut. Letztere Alternative könnte vor allem die in vivo wesentlich stärkere Wirkung der Dextrane erklären. Um allerdings die nur normalisierende und nicht allgemein senkende Wirkung auf die Blutgerinnung zu erklären, muß den im Zustand der Hyperkoagulabilität anfallenden Gerinnungsprodukten und -faktoren eine veränderte Struktur zugeschrieben werden. Dieser Erklärungsversuch bedarf jedoch noch des experimentellen Beweises (61).

Antithrombotischer Effekt

Bei operativen Eingriffen oder beim Schock werden Gerinnungsfaktoren verbraucht. Als Folge dieses Verbrauches kommt es dann reaktiv zu einer Hyperkoagulabilität mit einer etwa 48 h dauernden Überproduktion von Gerinnungsfaktoren. Für die schon unmittelbar postoperativ nachweisbare Hyperkoagulabilität (66) kommt dem plasmatischen Gerinnungsfaktor VIII neben der Veränderung der Thrombozytenfunktion die Verantwortung zu. Sowohl der Faktor VIII als auch die Aggregations- und Zerfallsneigung der Thrombozyten sind postoperativ erhöht (61). Dabei ist der operativ bedingte Verlust von Thrombozyten nicht der Grund für die reaktive Hyperkoagulabilität, in deren Gefolge dann Thrombosen auftreten. Wichtiger für die Thrombose ist statt der Zahl der Thrombozyten vielmehr die qualitative Veränderung ihrer Funktion (1).

Arfors beobachtete im Tierversuch eine signifikante Senkung von Thrombosen nach Dextran: Nach einer definierten Endothelläsion mittels eines Laserstrahls wurden die abgehenden Thromben intravitalmikroskopisch am Kaninchen gezählt. Nur nach Dextrangabe, nicht nach Albumin als Kontrolle, nahm die Zahl der abgehenden Thromben von 15 min bis 8 h nach Dextrangabe ab (3). Auch bei der experimentellen Pankreatitis am Hund, als Modell für die postoperative Hyperkoagulabilität, trat nach Dextrangabe eine Normalisierung der Thromboseneigung ein (24).
Im klinischen Bereich sank die Zahl der Komplikationen nach Angiographien durch Dextrane signifikant ab (21). In einer Reihe gut kontrollierter Studien zeigte sich eine signifikante Senkung der Zahl postoperativer Thrombosen. An einem gynäkologischen Krankengut verhinderte Macrodex^{R} (60 000) postoperativ den reaktiven Anstieg der Gerinnungsfaktoren und bewirkte einen Abfall der pathologisch erhöhten Aggregationsneigung der Thrombozyten, ohne eine Hypokoagulabilität mit erhöhter Blutungsneigung hervorzurufen. Durch Vergleich der Serumeiweißkonzentrationen wurde festgestellt, daß die Herabsetzung der Faktor VIII-Konzentration und der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten kein Verdünnungseffekt war (eine Verdünnungskorrektur der Faktor VIII-Konzentration war nicht nötig) (61).

Der fibrinstabilisierende Faktor (XIII)

Die Chemie des Faktors XIII

Sowohl in Thrombozyten und Plazenten als auch im Plasma kann die enzymatische Aktivität des fibrinstabilisierenden Faktors nachgewiesen werden. Der in Thrombozyten und Plazenten gefundene Faktor XIII hat ein Molekulargewicht von 165 000 und setzt sich aus zwei identischen Untereinheiten (A-Ketten) zusammen, die durch eine nicht-kovalente Bindung zusammengehalten werden. Diese Untereinheit ist nur vor, nicht aber

nach der Gerinnung in Thrombozyten und Plazenten nachweisbar. Im Plasma dagegen läßt sich sowohl vor als auch nach der Gerinnung die sogenannte S-Kette mit einem Molekulargewicht von 180 000 nachweisen, die jedoch keinerlei enzymatische Aktivität entfaltet. Die auch im Plasma nachgewiesenen A-Ketten sind mit hoher Wahrscheinlichkeit mit den in Thrombozyten und Plazenten nachgewiesenen identisch. Für den Faktor XIII des Plasmas ergibt sich daraus die Summenformel A_2S, wobei die Aktivität jedoch allein von den A-Ketten ausgeht. Auf der Hemmung dieser Untereinheit A basiert auch der quantitative Nachweis des Faktors auf immunologischem Wege. Die normale Konzentration des Faktors XIII im Plasma beträgt 2 bis 3 mg je 100 ml (11).

Wirkungen des Faktors XIII

Das über die Kaskade der Gerinnungsfaktoren durch stufenweise Aktivierung entstandene Fibrinpolymer wird als letzte Stufe des plasmatischen Gerinnungssystems durch den Faktor XIII desselben stabilisiert. Diese Stabilisierung der einzelnen Fibrinstränge erfolgt durch kovalente Seitenbindungen (63). Die Bedeutung dieser Stabilisierung für das weitere Schicksal des Gerinnsels demonstrierten Beck und Mitarbeiter (6), allerdings anhand eines in vitro Versuches: In nicht stabilisiertes Fibrin sproßten keine Fibroblasten ein, wohl dagegen in durch Faktor XIII stabilisiertes. Als Voraussetzung für den ersten Schritt der (bindegewebigen) Organisation eines Thrombus, nämlich das Einsprossen von Fibroblasten, muß das Fibrin durch Faktor XIII stabilisiert sein. Die beim Absinken der Faktor XIII-Konzentration zu erwartenden Komplikationen treten erst unterhalb von 50 % der Norm auf (63). Postoperativ ist der Abfall des Faktor XIII-Spiegels zwischen dem dritten und sechsten Tag am stärksten, dauert bis zum siebten Tag und ist von der Dauer der Operation abhängig (40).

Über den naheliegenden Zusammenhang zu Wundheilungsstörungen, bei denen die Faserneubildung eine Rolle spielt, liegen gegensätzliche Beobachtungen vor. Hosenfeld (40) fand keinen Zusammenhang zwischen Faktor XIII Abfall und Wundheilungsstörungen, während Gierhake einen fand (30). Eine neuere Doppelblindstudie an 276 chirurgischen Patienten ergab jedoch, daß eine Substitution des Faktors XIII im postoperativen Verlauf die Zahl der Wundheilungsstörungen signifikant (p 0,01) harabsetzt (31). Eine Rolle des Faktors XIII bei der Wundheilung kann also mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden.

Im Hinblick auf die vorliegende Arbeit ist der Faktor XIII von Interesse, da elektronenmikroskopisch nach Macrodex^{R} eine Veränderung der Fibrinstruktur unbekannter Ursache gefunden wurde (5).

Material und Methoden

Die Patientinnen wurden in drei Gruppen eingeteilt. Bei den Patientinnen der Gruppe 1 (Patientinnen nach der Menopause) und 2 (Patientinnen im fertilen Alter) wurden abdominale Hysterektomien vorgenommen, Karzinomträgerinnen wurden in die Untersuchung nicht mit einbezogen. Die Operation dauerte durchschnittlich 131 ± 22 min und der im Sauger gemessene Blutverlust betrug im Durchschnitt 395 ± 203 ml. Bei den Patientinnen der Gruppe 3 (Interruptiones) wurde im Durchschnitt in der 10,2 ± 1,9ten Schwangerschaftswoche eine Interruptio gravidatis aus medizinischer Indikation durchgeführt, bei der die Patientinnen durchschnittlich 52 ± 19,2 ml Blut (gemessen im Sauger) verloren und die 36,8 ± 8,3 min dauerte. Die genaue Einteilung der Gruppen war folgende:

Gruppe 1: Abdominale Hysterektomie, Patientin befand sich zum Zeitpunkt der Operation nach der Menopause (n = 9)

Gruppe 2: Abdominale Hysterektomie, Patientin war zum Zeitpunkt der Operation fertil (n = 5)

Gruppe 3: Interruptio graviditatis aus medizinischer Indikation (n = 20)

Preisner aus unserer Untersuchungsgruppe, der dieselben Untersuchungen bei vaginalen Hysterektomien durchführte, fand keinen Unterschied bei Patientinnen in der Proliferations- und solchen in der Sekretionsphase, sodaß sich eine Unterscheidung nach der Zyklusphase in der Gruppe 2 erübrigt (57).

Jeder Patientin der Gruppen 1 und 2 wurden intraoperativ 500 ml Macrodex^{R} infundiert und ab dem 2. Tag postoperativ

mit Sintrom^{R} eine Thromboseprophylaxe durchgeführt. Ein Quick-Wert von 15 bis 25 % wurde angestrebt.

Material : Macrodex^{R}, Dextran MG = 60 000 in 0,9 %iger NaCl-Lösung, 6 %ig.
Sintrom^{R}, Acenocumarol

Die Blutproben wurden den Patientinnen vor der Operation, spätestens am Vortag (prae), am Operationstag 2 Stunden nach Beendigung der Operation (2h post), bei den Gruppen 1 und 2 weiter an den darauffolgenden Tagen, 2.Tag, 3.Tag, 5.Tag und 8.Tag postoperativ, jeweils gegen 14.00 h abgenommen.
Es ergibt sich folgendes Abnahmeschema :

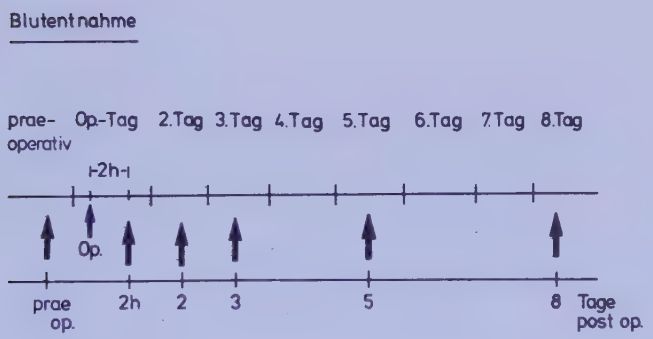

Abb.1: Schema der Blutentnahme

Mittels Venenpunktion mit Plastikeinmalspritzen wurden folgende Blutproben gewonnen und innerhalb weniger Minuten zur sofortigen Weiterverarbeitung ins Labor gebracht :

2 x 10 ml Citratblut (9 Teile Blut, 1 Teil 3,8 %ige Citratlösung)

1 x 2 ml EDTA-Blut (2 ml Nativblut werden sofort nach Abnahme in ein EDTA-Röhrchen gefüllt, keine Verdünnung)

1 x 2 ml Nativblut

Mit den Proben wurden folgende Bestimmungen durchgeführt: Thrombozytenzahl, Hämoglobingehalt, Hämatokrit , Born-Test, Faktor XIII Konzentration und Thrombelastographie

Thrombozytenzählung

Zur Thrombozytenzählung wurde ungerinnbares Blut aus dem EDTA-Röhrchen verwandt. Dazu wird das Blut in ein flexibles Plastikröhrchen aufgezogen, das an einem Ende blind verschlossen ist. Anschließend läßt man das Blut in dem senkrecht gestellten Röhrchen spontan sedimentieren. Mit dem so entstandenen Plasma wird eine Glaskapillare nur durch ihre Kapillarkräfte gefüllt. Der genau definierte Inhalt der Glaskapillare wird in 10 ml isotonische Kochsalzlösung gebracht und gut durchmischt. Diese Kochsalzlösung mit Thrombozyten wird in den Thrombocounter gestellt, der sich daraus eine Probe entnimmt und die enthaltenen Thrombozyten zählt. Nach Eingabe des schon ermittelten Hämatokrits zeigt der Thrombocounter die Thrombozytenzahl im Vollblut an.

Material : Thrombocounter und Zubehör (Fa. Coulter, England)

Hämoglobinbestimmung (Hb) (58)

Mit der Hb-Pipette werden 20 ul EDTA-Blut mit 5 ml Transformationslösung vesetzt und 10 min bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Extinktion des Ansatzes gegen reine Transfor-

mationslösung als Leerwert wird bei 546 nm und 1 cm Schichtdicke der verwendeten Küvette gemessen. Das Ergebnis berechnet sich nach folgender Gleichung:

$Hb = E_{546} \times 36{,}8$ (Hb) = 9 %

Material : "Transformationslösung für Hb-Bestimmung" (Firma Merck, Darmstadt)

Photometer eppendorf

Hämatokrit (Hk) (59)
==========

Eine heparinisierte Glaskapillare wird zu dreiviertel mit EDTA-Blut gefüllt, rechtwinklig mit Spezialkitt verschlossen und 5 min bei 10 - 20 000 g zentrifugiert. Auswertung durch Schablone.

Faktor XIII (10)
==========

Prinzip: Faktor XIII Antikörper in einer Verdünnungsreihe inaktivieren die Untereinheit A dieses Faktors (s.S.14) im Patientenplasma. Mit fibrin wird das Plasma zur Gerinnung gebracht und anschließend werden die nicht durch Faktor XIII stabilisierten Gerinnsel mit Monochloressigsäure wieder aufgelöst.

Durchführung: 10 ml Citratblut werden nach Zusatz eines Proteinaseninhibitors 10 min bei 3000 g zentrifugiert. Das überstehende Plasma wird abgehebert und im folgenden weiterverarbeitet.

Die Verdünnungsreihe des Antifaktor XIII Serums wird aus einer Stammlösung in sieben Stufen hergestellt, die 120 %, 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 % und 50 % der normalen Faktor-XIII-Konzentration entsprechen. 0,5 ml jeder Verdünnungsstufe kommen zusammen mit 0,2 ml Patientenplasma in ein Reagenzglas und werden 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur inkubiert. Zugabe

von 0,1 ml Fibrinlösung zu jedem Ansatz. Eine Stunde bei Raumtemperatur inkubieren. Zugabe von 3 ml Monochloressigsäurelösung, dann alle 10 min jeden Ansatz 10mal kippen, 90 min lang.

Auswertung: Die von hohen Konzentrationen her gesehen letzte Stufe der Verdünnungsreihe, bei der sich das Gerinnsel noch gelöst hat, zeigt die Faktor XIII Konzentration des untersuchten Plasmas an.

Material: Alle Reagenzien aus "Besteck zur Bestimmung des Blutgerinnungsfaktors XIII" (Fa. Böhringer)

Born-Test (13, 14)

Prinzip: In thrombozytenreichem Plasma können Thrombozyten durch bestimmte Stoffe, wie z.B. Adrenalin, Kollagen, ADP zur Aggregation gebracht werden. Ob die Aggregate reversibel oder irreversibel sind, hängt von der Aggregationsfähigkeit der untersuchten Thrombozyten, vom zugeführten Agens und dessen Konzentration ab. Die photometrische Messung der Aggregation ermöglicht die fortlaufende Registrierung als Funktion der Zeit ebenso wie die quantitative Bestimmung ihrer Stärke.

Das Aggregometer: Veränderungen der optischen Dichte einer Glasküvette, die thrombozytenreiches Plasma enthält, werden durch einen gebündelten Lichtstrahl (nach Passieren eines Rotlichtfilters) abgetastet und mit Hilfe einer Photozelle auf dem angeschlossenen Potentiometerschreiber fortlaufend aufgezeichnet. Ein Thermoblock sorgt für die konstante Temperatur von 37° C, ein Magnetrührer mit einer konstanten Drehzahl von 1 100 U/min für die gute Durchmischung des thrombozytenreichen Plasmas in der Küvette. Nach Zugabe des die Aggregation der Thrombozyten auslösenden Agens nimmt die optische Dichte des Plasmas ab, da die Partikelzahl im Lichtweg aufgrund der sich bildenden Aggregate abnimmt. Der Schreiber

zeichnet die Veränderung der Lichttransmission als Kurve (Transmissions-Zeit-Kurve) auf. Dieser Kurve sind jedoch noch kurzzeitige Schwankungen überlagert, die hervorgerufen durch die Passage von Aggregaten durch den Lichtstrahl mit ihrer Amplitude der Aggregatgröße proportional sind.

Vorbereitung: Citratblut wird bei Raumtemperatur 10 min bei 100 g zentrifugiert. Abhebern des Überstandes mit Plastikpipette liefert das thrombozytenreiche Plasma, PRP. Zentrifugieren des restlichen Blutes 20 min bei 3 000 g und Raumtemperatur. Abhebern des Überstandes ergibt das thrombozytenarme Plasma, PPP. Nach der Bestimmung der Thrombozytenzahl des PRPs mit dem Thrombocounter wird durch Mischen eine Probe von 1 ml hergestellt, die 220 000 Thrombozyten je ml enthält.
Aus tiefgefrorener ADP-Stammlösung (800 umol/ml) werden durch Zusatz von Tris-Pufferlösung Lösungen hergestellt (40 und 20 umol/ml). Aus Kollagenstammlösung und SKF-Puffer Mischen einer Suspension von Kollagenfibrillen (200 ug/ml).
Vor jeder Untersuchung müssen alle diese Lösungen wegen ihrer Instabilität neu angesetzt werden.

Ablauf: Reagenzlösung und Untersuchungsprobe in der Meßküvette werden vor jeder Untersuchung 5 min im Wasserbad bei 37°C vorgewärmt. Aggregometer und Rekorder werden dann so eingestellt, daß die Transmissionsdifferenz zwischen PRP und PPP etwa 80 % des Schreibbereiches des Rekorders ausmacht. Nach Einsetzen der Plasmaprobe mit Magnetrührer und Stabilisierung der Ausgangslinie Zugabe des Starters (2 umol oder 4 umol ADP oder 20 ug Kollagen). Bei einem Papiervorschub von 3 cm:min wird 15 min lang registriert.
Material:
ADP-Stammlösung: 0,40895 g ADP (5-ADP-Na_3, Fa. Fluka, Buchs) werden zu 1000 ml Tris-Puffer (pH 7,3 - 7,4) gegeben. Ergibt eine Lösung mit 800 umol ADP je ml. In Portionen zu 1 - 2 ml bei 40°C eingefroren.

Kollagen-Stammlösung: Kollagenreagenz "Horm"(Fa. Hormon-Chemie, München) enthält 1 mg native Kollagenfibrillen in organischem isotonen Puffer (pH 2,8) suspendiert.

Aggregometer: Payton Dual Channel Aggregation Modul S-1238 (Fa. Payton, Scarborough, Canada). Mit den 2 Kanälen des Gerätes können 2 Proben gleichzeitig untersucht werden.

Rekorder: Zweifach-Potentiometerschreiber Servogor 2 S (Fa. Metrawatt, Nürnberg)

Der Schreiber zeichnet für jede Probe eine etwa wie folgt aussehende Transmissions-Zeit-Kurve :

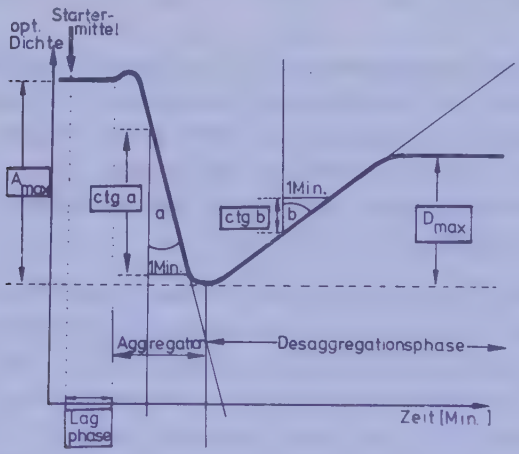

Abb.2: Verlauf einer Transmissions-Zeit-Kurve mit eingezeichneten Parametern der Auswertung

Auswertung: Sie erfolgt graphisch durch folgende Parameter, die der Transmissions-Zeit-Kurve entnommen wurden:

ctg a : Abnahme der optischen Dichte je min; Maß für die Geschwindigkeit der Aggregation

$A_{max.}$: Größe der maximalen Aggregation in Prozent der Transmissionsdifferenz zwischen PRP und PPP.

ctg b : Zunahme der optischen Dichte je min; Maß für die Geschwindigkeit der Desaggregation

$D_{max.}$: Größe der maximalen Desaggregation in Prozent der maximalen Aggregation; umgekehrt proportional zur Festigkeit der Aggregate

L.-P. : Lag Phase. Zeitdauer von der Zugabe des Starters bis zum Beginn der Aggregation in sec. Nur bei Kollagen als Starter.

Die Aggregationsphase entspricht dem abfallenden Teil der Transmissions-Zeit-Kurve. Sie wird gekennzeichnet durch die Parameter ctg a, $A_{max.}$ und L.-P., letzterer nur bei Kollagen.

Die Desaggregationsphase entspricht dem wieder ansteigenden Teil der Transmissions-Zeit-Kurve und ist durch die Parameter ctg b und $D_{max.}$ gekennzeichnet.

Thrombelastographie (35)

Prinzip: In eine mit Nativblut gefüllte Stahlküvette, die sich um ihre senkrecht Achse hin- und herdreht, taucht ein Stempel ein, der um seine senkrechte Achse drehbar gelagert ist. Gerinnt das Blut in der Küvette, so macht der Stempel in zunehmendem Maße die Hin- und Herbewegung der Küvette mit. Die Bewegungen des Stempels werden photographisch registriert.

Der Thrombelastograph: Die mit Blut gefüllten Stahlküvetten werden in einen auf 37°C geheizten Metallblock gestellt. Der Metallblock überträgt auf die Küvetten auch die Drehbewegung,

die eine Amplitude von $4^{0}45'$ hat und für eine Hin- und Herbewegung 9 sec benötigt. Der eintauchende Stahlstempel hängt an einem Torsionsdraht, an dem ein Spiegel befestigt ist. Ein vom Spiegel abgelenkter Lichtstrahl funktioniert als Lichtzeiger, der die kleinen Auslenkungen des Spiegels vergrößert auf einem lichtempfindlichen Papier aufzeichnet. Der Papiervorschub beträgt 2 mm/sec.

Ausführung: Am Ende der Blutabnahme, bei der zuletzt 1 x 2 ml Nativblut für das Thrombelastogramm abgenommen werden, wird eine Stopuhr in Betrieb gesetzt. Im Labor wird das Nativblut sofort in eine Stahlküvette eingefüllt, in den Thrombelastograph gestellt, der Stempel eingetaucht und das Blut mit Paraffin überschichtet. Beim Lösen der Arretierung des Stempels wird die Uhr gestoppt und die seit dem Ende der Blutabnahme vergangene Zeit notiert. Die Registierung dauert 2 h.

Auswertung: Nach dem Entwickeln des Films werden auf den so entstandenen stimmgabelförmigen Kurven folgende Werte ausgemessen :

r-Wert : Zeit vom Ende der Blutabnahme bis zum Beginn der Auslenkungen des Spiegels in sec

Ma-Wert: Maximale Auslenkung des Spiegels gemessen auf dem Film in mm

Material: Thromb-Elastograf (Fa. Fritz Hellige & Co., 7800 Freiburg)

Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte unter Anleitung von Herrn Dr. Rietsch am Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen (Vorstand Prof. Dr. P. Geppert), dem wir recht herzlich danken.

Von jedem Parameter wurde zunächst innerhalb jeder Gruppe für jeden Tag Mittelwert und Standardabweichung errechnet.

Abdominale Hysterektomie, Gruppe 1 und 2:

Die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen erfolgte mit dem Friedman-Test als Manteltest und anschließend paarweise mit dem Wilcoxen-Test. Signifikanz mußte in beiden Tests gegeben sein, damit eine Differenz signifikant war. Dabei wurde jeder Tag gegen jeden auf Signifikanz geprüft.
Bei der Prüfung auf Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen an jedem Tag kam der Cruscal-Wallis-Test als Manteltest und anschließend der Man-Whitney-Test als paarweiser Test zur Anwendung. In beiden Tests mußte Signifikanz gegeben sein, damit ein Unterschied signifikant war.

Interruptio graviditatis, Gruppe 3:

Die Prüfung auf Signifikanz zwischen den Werten vor (prae) und nach der Interruptio (2h post) erfolgte mit dem Student-t-Test.

Als generelles Signifikanzniveau wurde $p = 0{,}05$ gewählt.

Folgende Abkürzungen kommen zur Anwendung:

$\bar{x}$ Mittelwert
s Standardabweichung
\+ signifikant
\- nicht signifikant
↑ erhöht
↓ erniedrigt

Reihenfolge der Ergebnisse

(Vollständige Ergebnisse der statistischen Testung, Mittelwert und Streuung im Anhang)

Abdominale Hysterektomie

allgemeine Werte (Thrombozytenzahl, Hb, Hk)

Born-Test Aggregationsphase

2 umol ADP	ctg a maximale Aggregation
4 umol ADP	ctg a maximale Aggregation
20 ug Kollagen	Lag Phase ctg a maximale Aggregation

Desaggregationsphase

2 umol ADP	ctg b maximale Desaggregation
4 umol ADP	ctg b maximale Desaggregation
20 ug Kollagen	ctg b maximale Desaggregation

Fibrinstabilisierender Faktor (XIII)

Thrombelastogramm (r-Wert, Ma-Wert)

Verlauf der Thrombozytenzahl

Die Zahl der Thrombozyten im Blut fällt postoperativ bis 2h post (fertile Gruppe) bzw. 2.Tag (Postmenopause) ab, wobei der Abfall nur bei der fertilen Gruppe signifikant ist, jedoch ohne daß zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht.

Ab 2h post (Fertile) bzw. 2.Tag (Postmenopause) nimmt die Thrombozytenzahl wieder zu. Die Unterschiede zwischen 2h post und dem 8.Tag sind in beiden Gruppen signifikant: Der Wiederanstieg ist in beiden Gruppen signifikant.

Bei der graphischen Darstellung zeigt sich ein Anstieg über den Ausgangswert (prae) hinaus, der jedoch der statistischen Überprüfung nicht standhält.

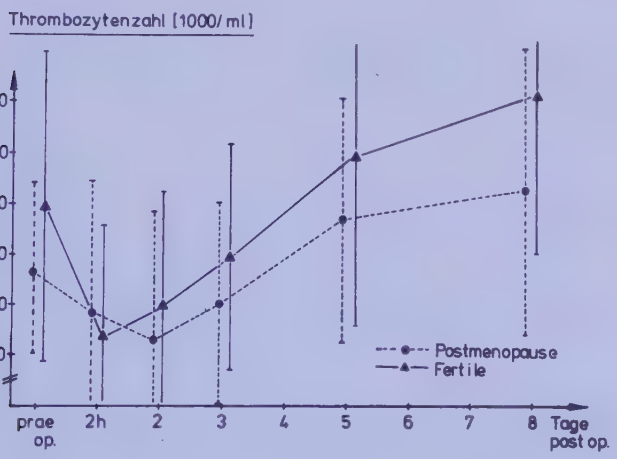

Abb.3: Verlauf der Zahl der Thrombozyten

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2h post 9.Tag
Post-menopause	-	-	-	-	-	+
Fertile	+	+	+	-	-	+

Statistische Prüfung auf Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	9.Tag
-	-	-	-	-	-

Verlauf des Hämoglobingehaltes (Hb)

Der Abfall des Hämoglobins ist nur in der Gruppe Postmenopause signifikant, jedoch ist das Hb bis zum 2.Tag signifikant niederer als der Ausgangswert (prae). Die Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant im Abfall des Hb's postoperativ.

Die 2h post Werte sind in beiden Gruppen signifikant verschieden vom Endwert (8.Tag): Der Wiederanstieg des Hämoglobingehaltes ist signifikant.

In der Gruppe Postmenopause dauert der Anstieg bis zum letzten beobachteten Wert, da sich die Werte 5.Tag und 8.Tag nicht unterscheiden.

Der graphisch sichtbare Abfall in der Gruppe Fertile zwischen 5. und 8.Tag konnte nicht statistisch gesichert werden.

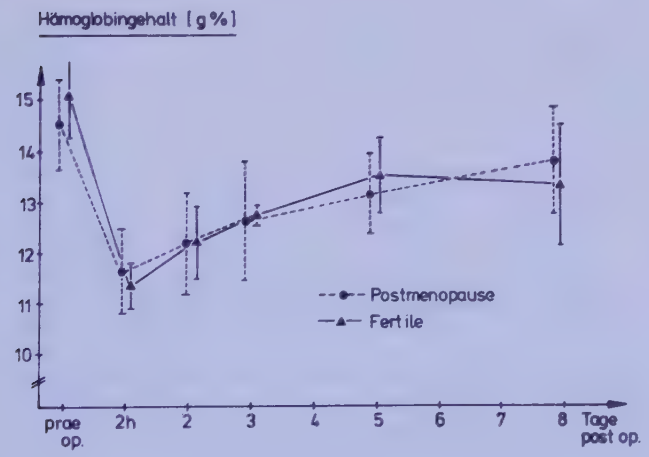

Abb.4:Verlauf des Hämoglobingehaltes

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 8.Tag
Post-meno-pause	+	+	-	-	-	+
Fertile	-	-	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Verlauf des Hämatokrites (Hk)

Der Hämatokrit erreicht in beiden Gruppen nach einem steilen Abfall 2 h postoperativ seinen niedrigsten Wert. Obwohl der Abfall (prae gegen 2 h post) nur bei der fertilen Gruppe signifikant ist, besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.
Der Wiederanstieg des Hämatokrites erfolgt vor allem zwischen 2 h post und dem 2. Tag, hier in beiden Gruppen signifikant. Bei der Gruppe Postmenopause ist der Anstieg auch über den 2. Tag hinaus signifikant; ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht beim Wiederanstieg nicht.

Die Hämatokrit-Werte bleiben bis zum 8. Tag unter dem Ausgangswert, was jedoch statistisch nicht bewiesen werden konnte.

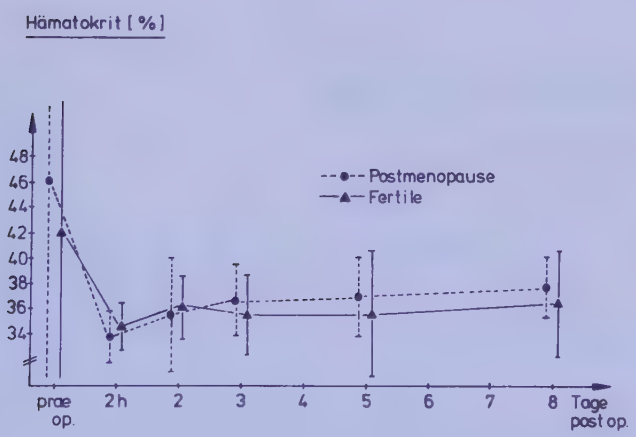

Abb. 5: Verlauf des Hämatokrites

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 3.Tag
Post-meno-pause	-	-	-	-	-	+
Fertile	+	-	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Aggregationsphase

2 umol ADP, ctg a

In der Gruppe Postmenopause ist der ctg a bis zum 2.Tag, bei der fertilen Gruppe bis zum 5.Tag vom Ausgangswert (prae) signifikant unterschieden: Der Abfall der Aggregationsgeschwindigkeit der Thrombozyten ist signifikant.

In beiden Gruppen unterscheidet sich der 2h post Wert und teilweise der 2.Tag Wert von den nachfolgenden Werten signifikant: Der Wiederanstieg ist signifikant.

Der Anstieg der Aggregationsgeschwindigkeit am 5.Tag über den Endwert (8.Tag) hinaus war signifikant (Postmenopause).

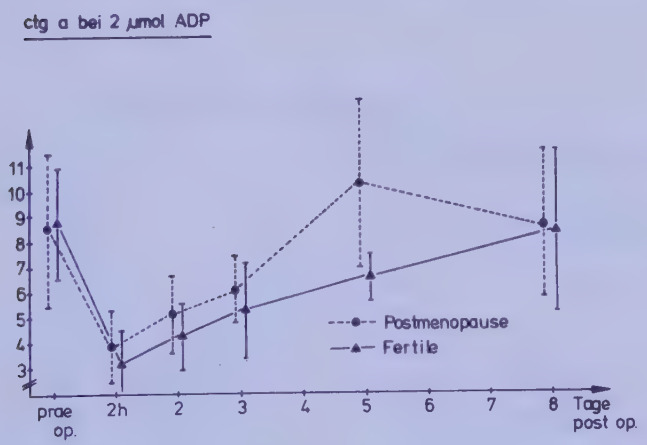

Abb.6: ctg a als Maß für die Aggregationsgeschwindikeit

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	5.Tag/ 8.Tag
Post-meno-pause	+	+	-	-	-	+
Fertile	+	+	+	+	-	-

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Torn-Test

Aggregationsphase

2 umol ADP, maximale Aggregation

Die maximale Aggregation, Ausdruck der Aggregationsstärke, fällt steil ab und erreicht 2h post den Tiefstwert. Signifikanz konnte nur bei der Gruppe Postmenopause nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

In beiden Gruppen unterscheidet sich der 2h post Wert von allen nachfolgenden, das heißt der Anstieg nach Erreichen des tiefsten Wertes (2h post) ist signifikant.

Der in der graphischen Darstellung der maximalen Aggregation zu erkennende Overshot war statistisch nicht zu sichern.

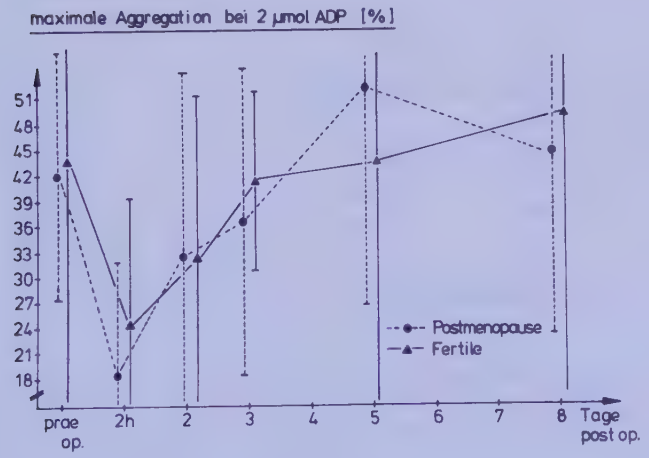

Abb. 7: Verlauf der maximalen Aggregation als Maß für die Aggregationsstärke

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-menopause	+	+	+	-	-	+
Fertile	-	-	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Aggregationsphase

4 umol ADP, ctg a

In beiden Gruppen unterscheidet sich der Ausgangswert (prae) signifikant vom 2h post und 2.Tag, in der Gruppe Fertile zusätzlich noch vom 3.Tag Wert. Der Abfall der Aggregationsstärke, deren Maß $A_{max.}$ ist, erfolgt signifikant. Es treten keine Gruppenunterschiede auf.

Auch der 2h post Wert unterscheidet sich von allen nachfolgenden signifikant. Der Wiederanstieg ist (bis auf eine Ausnahme) bis zum 5.Tag in jedem Punkt signifikant. Zwischen den Gruppen treten auch beim Wiederanstieg keine signifikanten Unterschiede auf.

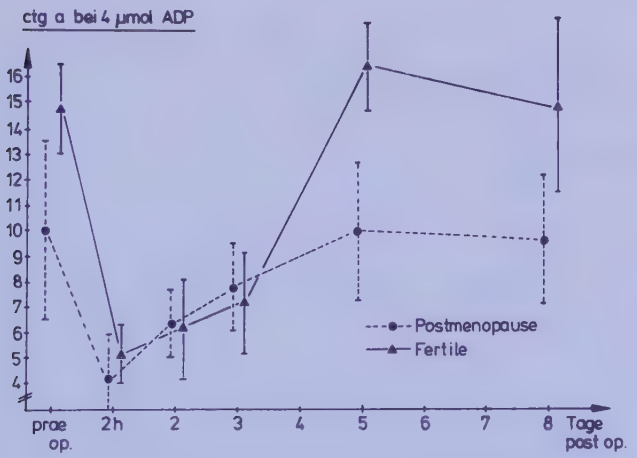

Abb.8: Verlauf der Aggregationsgeschwindigkeit (ctg a) bei 4 umol ADP als Starter

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-meno pause	+	+	-	-	-	+
Fertile	+	+	+	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Aggregationsphase

4 umol ADP, maximale Aggregation

In der Gruppe Postmenopause unterscheidet sich der Ausgangswert vom 2h post und vom 2.Tag Wert, in der fertilen Gruppe nur vom 2.Tag Wert signifikant. Zwischen den Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede.

Der 2h post Wert unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant von allen nachfolgenden Werten, und der 3.Tag Wert vom 5.Tag Wert: Der Wiederanstieg ist also bis zum 5. Tag signifikant.

Der in der graphischen Darstellung erkennbare Overshot in der Gruppe Postmenopause ist nicht signifikant.

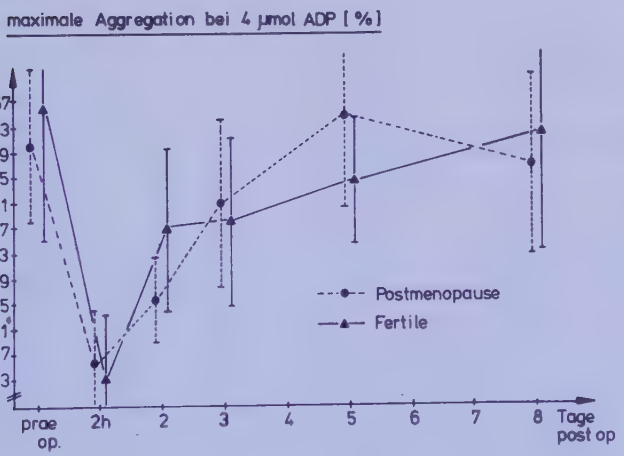

Abb.9: Verlauf der maximalen Aggregation bei 4 umol ADP als Starter

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Post-meno-pause	+	+	-	-	-
Fertile	-	+	-	-	-

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Ergebnisse

Lysepausenzeiten

20 µg Kollagen, 1mg Protein

Die Lag Phase ist in jeder Gruppe die von 2.Tag signifikant gegenüber der Ausgangswert verlängert. Somit zeigen sie keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Die 2% point serve interschieden sich von allen vorherigen und in jeder der beiden Gruppen, waren alle 2.Tag-werte. Der Wiederanstieg der Lag Phase ist also weitgehend signifikant.

In jeder der beiden Gruppen sind die 2.Tag werte von den 8.Tag werte signifikant verschieden, die "Steadystate"-Werte, aber jedoch in Richtung auf kleinere werte, sind in beiden Gruppen signifikant.

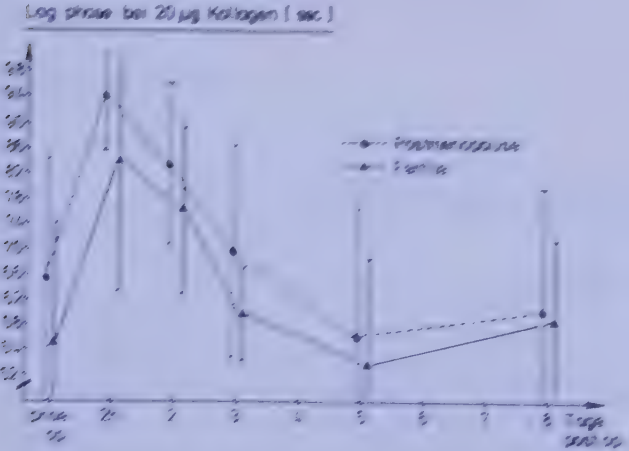

Abb. 11: Verlauf der Lag Phase bei 20 µg Kollagen

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	5.Tag/ 8.Tag
Post-menopause	+	+	-	-	-	+
Fertile	+	+	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Aggregationsphase

20 ug Kollagen, ctg a

Der Ausgangswert der Aggregationsgeschwindigkeit unterscheidet sich in der Gruppe Postmenopause bis zum 5.Tag, in der fertilen Gruppe bis zum 3.Tag signifikant von den nachfolgenden Werten. Der Abfall ist dabei zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden.

Die 2h post Werte unterscheiden sich in beiden Gruppen signifikant von allen nachfolgenden Werten, der Anstieg ist also signifikant, der Endwert (8.Tag) unterscheidet sich nicht vom Ausgangswert. Am 5.Tag unterscheiden sich die beiden Gruppen signifikant.

In der Gruppe Menopause zeigt sich in der graphischen Darstellung eine Überschußreaktion, die statistisch signifikant ist innerhalb der Kurve und auch zur fertilen Gruppe.

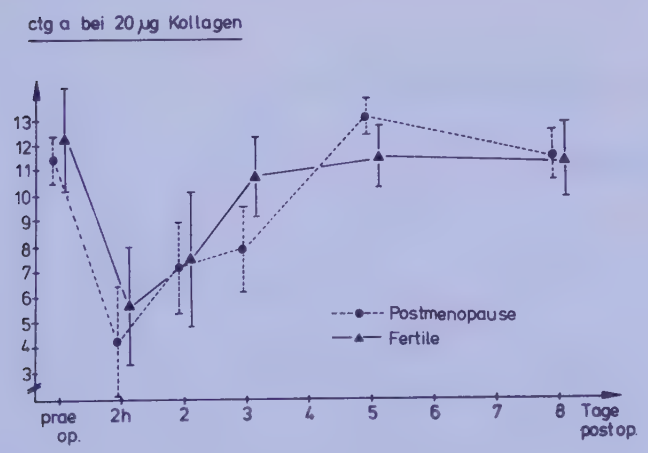

Abb.11: Verlauf der Aggregationsgeschwindigkeit bei Kollagen als Starter

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	5.Tag/ 8.Tag
Post-menopause	+	+	+	+	-	+
Fertile	+	+	+	-	-	-

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	+	-

Born-Test

Aggregationsphase

20 ug Kollagen, maximale Aggregation

Die maximale Aggregation als Maß der Aggregationsstärke fällt postoperativ steil ab und ist vom Ausgangswert bis zum 2.Tag bei der fertilen Gruppe signifikant verschieden. Ein Unterschied zwischen den Gruppen beim Abfall besteht nicht.

Ab dem 2h post Wert unterscheiden sich alle Werte voneinander in jeder der beiden Gruppen. Der Anstieg ist also in jedem Punkt signifikant.

Der bereits aus der graphischen Darstellung ersichtliche Überschuß erweist sich bei jeder der beiden Gruppen als signifikant.

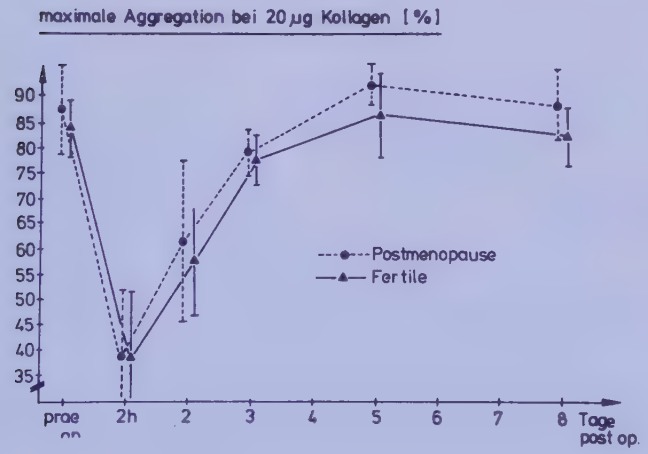

Abb.12: Verlauf der maximalen Aggregation bei Kollagen als Starter

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	5.Tag/ 8.Tag
Post-menopause	+	+	+	-	-	+
Fertile	+	+	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

2 umol ADP, ctg b

Nur in der Gruppe Postmenopause unterscheidet sich der Ausgangswert signifikant vom 2h post und 2.Tag Wert. Der Anstieg der Desaggregationsgeschwindigkeit ist also nur bei der Gruppe Postmenopause signifikant. Dieser Unterschied der Gruppen konnte nicht statistisch gesichert werden.

In beiden Gruppen zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem 2h post und dem 2.Tag Wert und allen nachfolgenden. Der Wiederabfall der Desaggregationsgeschwindigkeit ist bis zum 5.Tag signifikant.

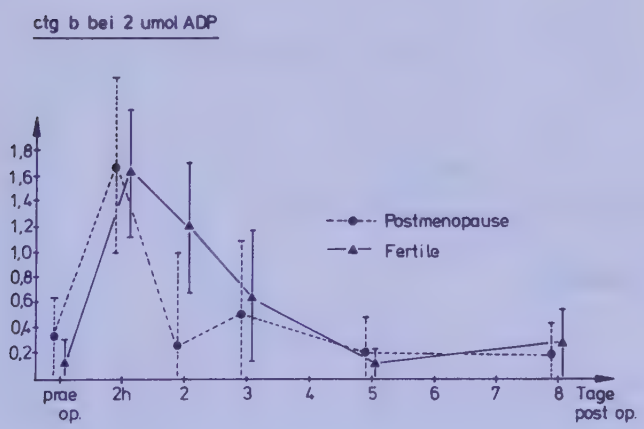

Abb.13: Verlauf der Desaggregationsgeschwindigkeit bei 2 umol ADP

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-meno-pause	+	+	-	-	-	+
Fertile	-	-	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

2 umol ADP, maximale Desaggregation

Der in der graphischen Darstellung sichtbare steile Anstieg der maximalen Desaggregation, als Ausdruck der Thrombusfestigkeit (umgekehrt proportional) läßt sich bei keiner der Gruppen statistisch beweisen: Der Ausgangswert unterscheidet sich von keinem nachfolgenden Wert signifikant. .

Alle 2h post Werte unterscheiden sich von allen nachfolgenden, bei der Gruppe Postmenopause auch die 2.Tag Werte. Der Wiederabfall ist also in einem schmalen Bereich signifikant.

Die bei der fertilen Gruppe sich darstellende Überschußreaktion ist nicht signifikant.

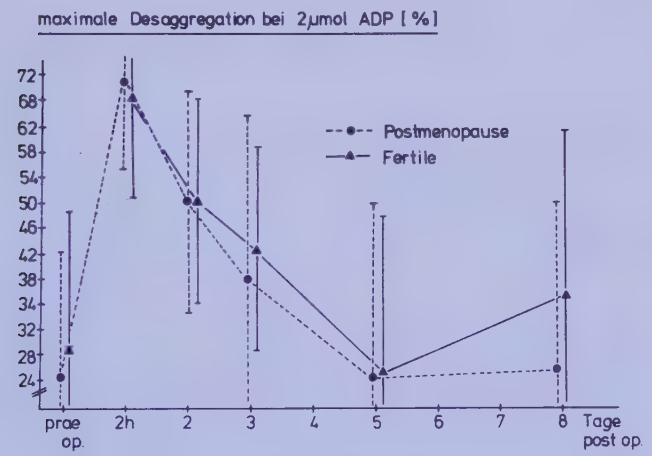

Abb.14: Verlauf der maximalen Desaggregation bei 2 umol ADP

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-menopause	-	-	-	-	-	+
Fertile	-	-	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

4 umol ADP, ctg b

In der Desaggregationsgeschwindigkeit sind in beiden Gruppen die Ausgangswerte vom 2h post und vom 2.Tag Wert signifikant verschieden. Der Anstieg der Desaggregationsgeschwindigkeit ist signifikant.

In der Gruppe Postmenopause ist der Wiederabfall bis zum 5. Tag, in der fertilen Gruppe bis zum 3.Tag signifikant. Bis zum jeweiligen Tag unterscheidet sich jeder Wert von jedem nachfolgenden signifikant.

Der aus der Darstellung ersichtliche Uberschuß am 8.Tag konnte statistisch nicht bewiesen werden.

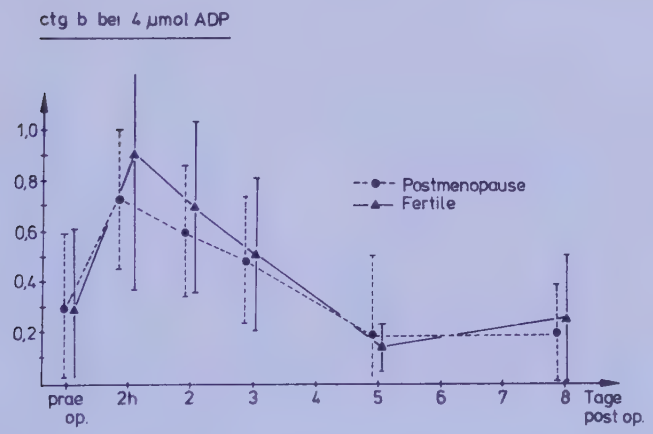

Abb.15: Verlauf der Desaggregationsgeschwindigkeit bei 4 umol ADP als Starter

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-meno-pause	+	+	-	-	-	+
Fertile	+	+	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

4 umol ADP, maximale Desaggregation

Die maximale Desaggregation als umgekehrt proportionales Maß der Thrombusfestigkeit ist in beiden Gruppen bis zum 2. Tag vom Ausgangswert (prae) verschieden. Der Anstieg der maximalen Desaggregation ist also signifikant.

Der Wiederabfall der maximalen Desaggregationsstärke ist in der Gruppe Postmenopause bis zum 3. Tag, bei der fertilen Gruppe bis zum 5. Tag signifikant. Signifikanz zum Ausgangswert besteht am 8. Tag in keiner Gruppe.

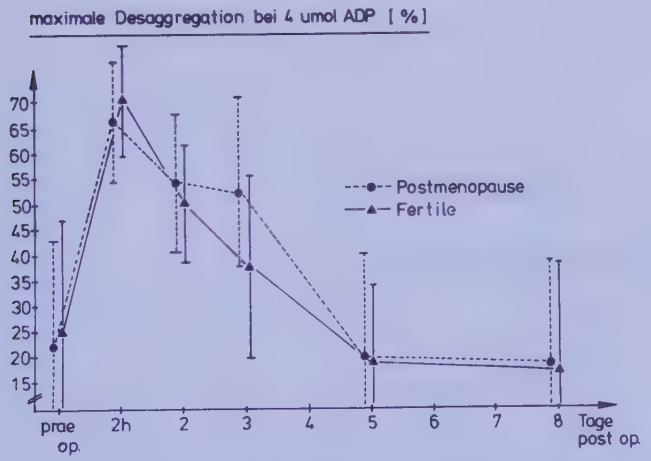

Abb. 16: Verlauf der maximalen Desaggregation bei ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	3.Tag/ 5.Tag
Post-menopause	+	+	-	-	-	+
Fertile	+	+	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

20 ug Kollagen, ctg b

Beide Kurven haben neben dem Hauptgipfel am 2h post Wert noch einen Nebengipfel am 3.Tag.

Weder der Anstieg noch der Abfall noch der Wiederanstieg in der Gruppe Postmenopause sind signifikant.

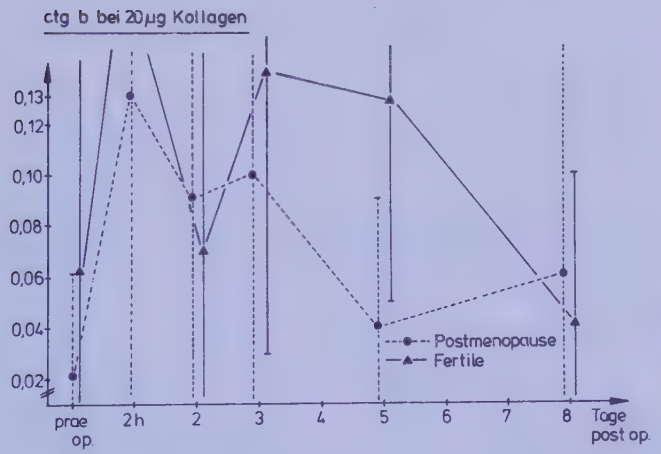

Abb.17: Verlauf de ctg b bei Kollagen als Maß der Aggregationsgeschwindigkeit

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Post-menopause	---------keine Signifikanzen-------				
Fertile	---------keine Signifikanzen-------				

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Born-Test

Desaggregationsphase

20 ug Kollagen, maximale Desaggregation

Die Werte in der Gruppe Fertile schwanken von Tag zu Tag um mehr als 100 % und verlaufen erst ab dem 3.Tag einheitlich leicht abfallend.

Die Kurve der Gruppe Menopause verläuft mit einem Gipfel 2h postoperativ, geht zurück auf Ausgangsniveau und steigt vom 5.Tag zum 8.Tag wieder fast zum 2h post Wert an.

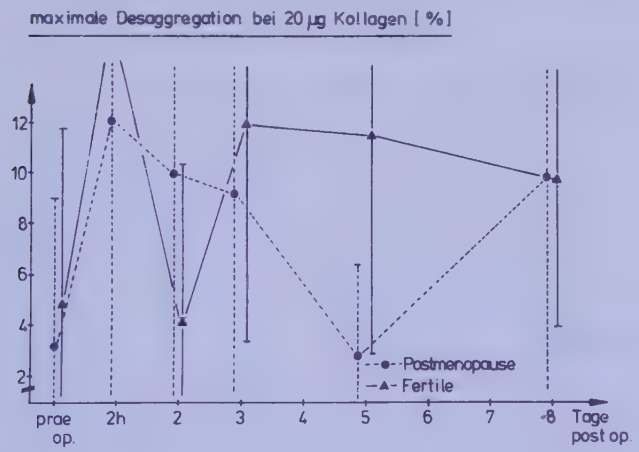

Abb.18: Verlauf der maximalen Desaggregation bei kollagen-induzierter Thrombozytenaggregation

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag
Post-menopause	----------keine Signifikanzen------				
Fertile	----------keine Signifikanzen------				

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Fibrinstabilisierender Faktor (XIII)

Der postoperative Abfall der Konzentration des Faktors XIII auf etwas mehr als 60 % der Norm ist bei der fertilen Gruppe bis zum 2. Tag, bei der Gruppe Postmenopause bis zum 3. Tag signifikant. Im Abfall des Faktors XIII unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander.

Der Wiederanstieg der Faktor XIII Konzentration ist in beiden Gruppen signifikant; bei der Gruppe Postmenopause unterscheidet sich beim Anstieg jeder Wert von jedem, die ansteigende Tendenz der Kurve ist also in jedem Punkt signifikant. Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

In beiden Gruppen wird der Ausgangswert wieder erreicht, es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen 8. Tag und Ausgangswert.

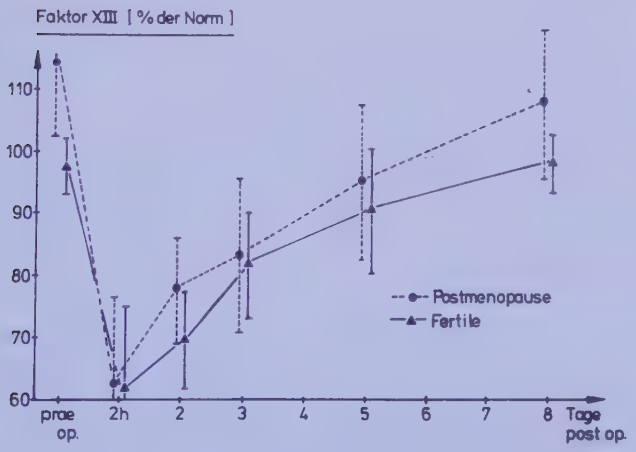

Abb. 19: Verlauf des fibrinstabilisierenden Faktors

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den einzelnen Tagen

	prae/ 2h post	prae/ 2.Tag	prae/ 3.Tag	prae/ 5.Tag	prae/ 8.Tag	2.Tag/ 5.Tag
Post-menopause	+	+	+	-	-	+
Fertile	+	+	-	-	-	+

Statistische Prüfung der Unterschiede

zwischen den Gruppen

prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
-	-	-	-	-	-

Thrombelastogramm

r-Wert

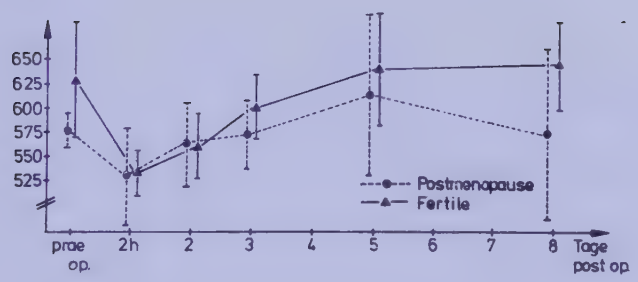

Abb.20: Verlauf des r-Wertes der Thrombelastogramms

Statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen

Zwischen keinem Tag besteht eine Signifikanz zu einem anderen

Statistische Prüfung auf Unterschiede zwischen den Gruppen

An keinem Tag besteht ein signifikanter Unterschied.

Thrombelastogramm

Ma-Wert

Thrombelastogramm
Ma-Wert [mm]

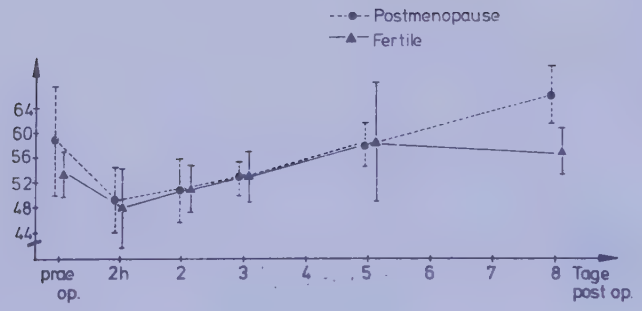

Abb. 21: Verlauf des Ma-Wertes des Thrombelastogrammes

Statistische Prüfung der Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen

Zwischen keinem Tag und einem andern war ein signifikanter Unterschied.

Statistische Prüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen

An keinem Tag fand sich ein signifikanter Unterschied.

Interruptio graviditatis

Die einzelnen Parameter werden in Säulendiagrammen dargestellt, wobei die links stehende Säule den prae-Wert, die rechts stehende den Wert 2h post darstellt.

Allgemeine Werte (Thrombozytenzahl, Hb, Hk)

Born-Test, Aggregationsphase

2 umol ADP	ctg a maximale Aggregation
4 umol ADP	ctg a maximale Aggregation
20 ug Kollagen	Lag Phase ctg a maximale Aggregation

Desaggregationsphase

2 umol ADP	ctg b maximale Desaggregation
4 umol ADP	ctg b maximale Desaggregation
20 ug Kollagen	ctg b maximale Desaggregation

Faktor XIII

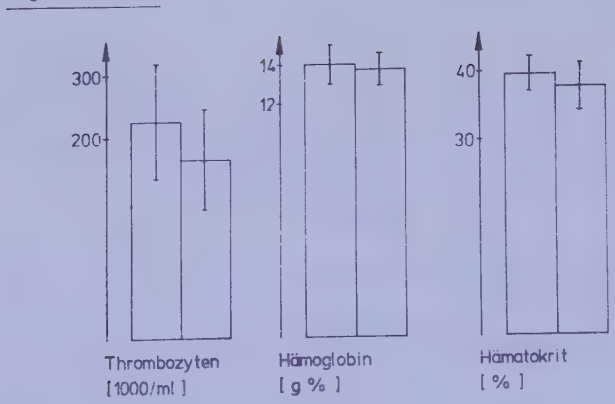

Abb. 22: Allgemeine Werte bei Interruptio graviditatis

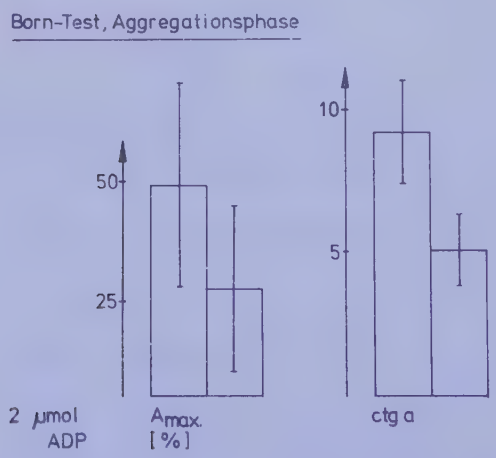

Abb. 23: Born-Test, Aggregationsphase mit 2 µmol ADP gestartet

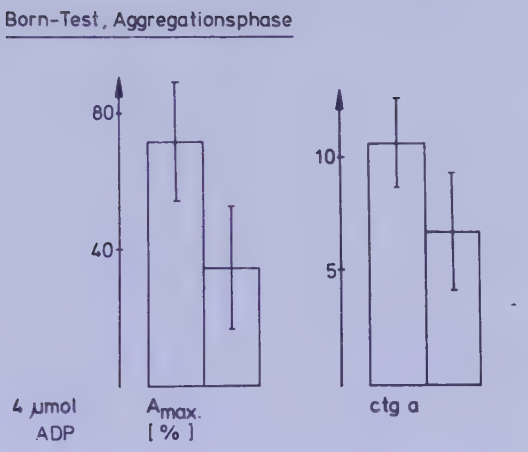

Abb.24: Born-Test, Aggregationsphase mit 4 umol ADP gestartet

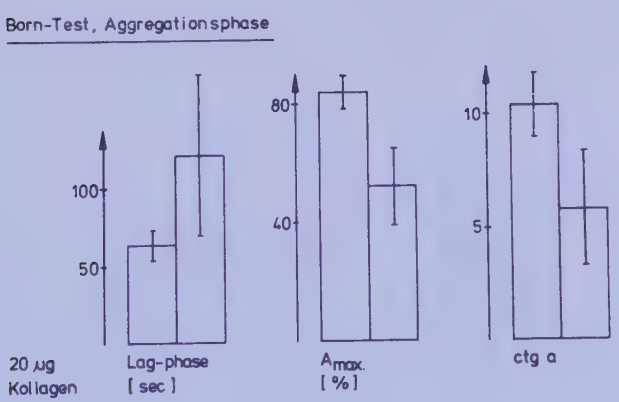

Abb.25: Born-Test, Aggregationsphase mit 20 ug Kollagen gestartet

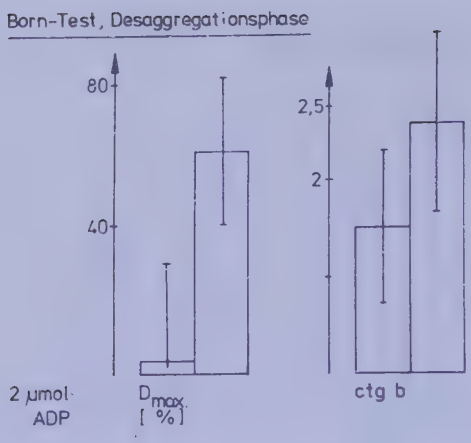

Abb.26: Born-Test, Desaggregationsphase, 2 umol ADP

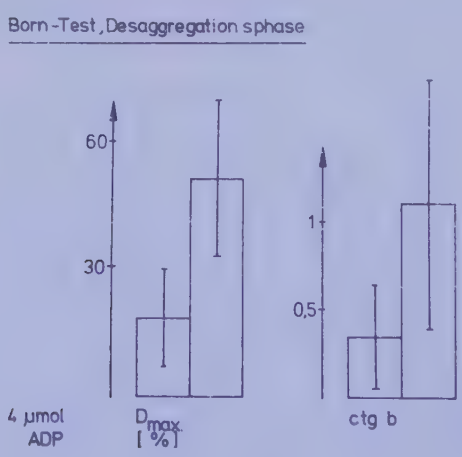

Abb.27: Born-Test, Desaggregationsphase, 4 umol ADP

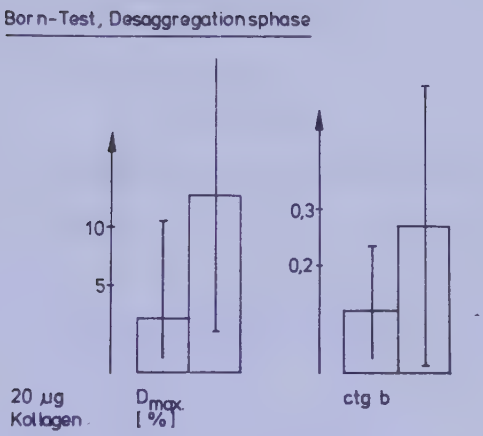

Abb.25: Born-Test, Desaggregationsphase mit 20 ug Kollagen

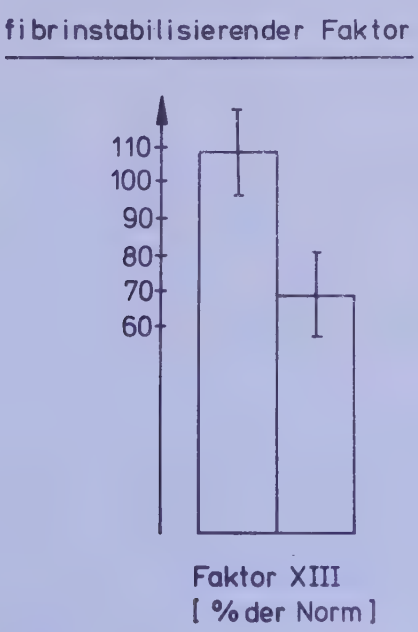

Abb.26: Faktor XIII Konzentration

Übersicht über die Ergebnisse der statistischen Testung

			Postmenopause	Fertile	Interruptiones
Thrombozytenzahl			-	+ ↓	-
Hämoglobingehalt			+ ↓	-	-
Hämatokrit			-	+ ↓	-
Born-Test	2 µmol ADP	ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	-	+ ↓
	4 µmol ADP	ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	20 µg Kollagen	L.-P.	+ ↑	+ ↑	+ ↑
		ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	2 µmol ADP	ctg b	+ ↑	-	+ ↑
		$D_{max.}$	-	-	+ ↑
	4 µmol ADP	ctg b	+ ↑	+ ↑	+ ↑
		$D_{max.}$	+ ↑	+ ↑	+ ↑
	20 µg Kollagen	ctg b	-	-	+ ↑
		$D_{max.}$	-	-	+ ↑
Faktor XIII			+ ↓	+ ↓	+ ↓
Thrombelastogramm		r-Wert	-	-	-
		Ma-Wert	-	-	-

Übersicht über die Ergebnisse bei vaginaler Hysterektomie

(57)

			Prolif.-phase	Sekr.-phase	Postmeno-pause
Thrombozytenzahl			-	-	+ ↓
Hämoglobingehalt			+ ↓	+ ↓	+ ↓
Hämatokrit			+ ↓	+ ↓	+ ↓
Born-Test	2 umol ADP	ctg a	-	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	-	+ ↓
	4 umol ADP	ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	20 ug Kollagen	L.-P.	+ ↑	-	+ ↑
		ctg a	+ ↓	+ ↓	+ ↓
		$A_{max.}$	+ ↓	+ ↓	+ ↓
	2 umol ADP	ctg b	+ ↑	+ ↑	+ ↑
		$D_{max.}$	-	-	-
	4 umol ADP	ctg b	+ ↑	+ ↑	+ ↑
		$D_{max.}$	+ ↑	+ ↑	+ ↑
	20 ug Kollagen	ctg b	-	-	-
		$D_{max.}$	-	-	-
Faktor XIII			+ ↓	+ ↓	+ ↓
Thrombelastogramm		r-Wert	-	-	-
		Ma-Wert	-	-	-

Diskussion der Ergebnisse

Abdominale Hysterektomien

Allgemeine Werte

In beiden untersuchten Gruppen fallen die Mittelwerte von Thrombozytenzahl, Hb und Hk ab, es besteht jedoch nicht in jeder Gruppe bei jedem Parameter Signifikanz zum Ausgangswert (prae). Ein sicherer Anhaltspunkt für einen durch die einmalige intraoperative Infusion von 500 ml Macrodex^{R} verursachten Verdünnungseffekt besteht nicht. Durch Beobachtung der bei der Gerinnung unbeteiligten Serumalbumine wurde in der Literatur die fehlende Notwendigkeit einer Verdünnungskorrektur an oben genannten Parametern nach einer Macrodexinfusion (500 ml) beschrieben (61). In Übereinstimmung mit der Literatur wurde folglich eine Verdünnungskorrektur nicht vorgenommen.
Der Wiederanstieg von Thrombozytenzahl, Hb und Hk ist an den meisten Tagen erst ab dem 2. Tag signifikant. Bis zum 2. Tag ist jedoch das Macrodex^{R} größtenteils schon aus dem Kreislauf eliminiert (s. Seite 71), so daß der Wiederanstieg nicht nur auf die Elimination des Dextrans zurückzuführen ist.

Born-Test

Beim Test der Thrombozytenaggregation nach Born ist eine Verdünnungskorrektur von vornherein nicht nötig, denn, wie bereits im Abschnitt "Material und Methoden" beschrieben, wird die Plasmaprobe vor der Untersuchung durch Verdünnen auf eine Thrombozytenzahl von 220 000/ml eingestellt. In der anschließenden Messung werden also immer 220 000 Thrombozyten

(denn die Probe ist 1 ml groß) quantitativ in ihrem Verhalten getestet.

Aggregationsphase

Die Parameter der Aggregationsphase des Born-Testes sind bis auf einen alle bei jedem Starter bis zum 2. Tag postoperativ im Sinne einer Herabsetzung der Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten signifkant verändert. Die Ausnahme ist die maximale Aggregation, mit 2 umol ADP gestartet, welche nur in der Gruppe Postmenopause Signifikanz erreicht, ohne daß ein signifikanter Gruppenunterschied vorhanden ist. Dagegen ist bei Kollagen als Starter ctg a (Aggregationsgeschwindigkeit) bis zum 3. bzw. 5. Tag verlängert signifikant, außerdem tritt nur in der Gruppe Postmenopause eine signifikante Überschußreaktion auf. Die maximale Aggregation und die Lag Phase bei Kollagen zeigten am 5. Tag in beiden Gruppen eine Überschußreaktion.
Im Sinne der herabgesetzten Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten nach Dextran stimmen die Ergebnisse mit Fischer (27), Rathmann (58) und Vinazzer (61) überein, mit Fischer (26), der die Methode nach Born ebenfalls benutzte und Bygdman (18), der die Aggregation mit ADP startete. Diese Aussage gilt ebenso wie in der oben erwähnten Literatur jedoch nur bei pathologisch erhöhter Aggregationsbereitschaft, wie sie postoperativ vorliegt (61), eine Aussage über die Reaktion der Thrombozyten Gesunder kann aufgrund der vorliegenden Arbeit nicht gemacht werden.
Der Wiederanstieg aller Parameter im Sinne zunehmender Aggregationsfähigkeit ist ab 2. Tag signifikant, und der Ausgangswert wird immer erreicht (am 8. Tag kein signifikanter Unterschied zum Prae-Wert).

Desaggregationsphase

Hier findet sich beim Start mit 2 umol ADP nur in der Gruppe Postmenopause ein bis zum 2. Tag erhöhter Wert, aber zur Gruppe fertile kein signifikanter Unterschied. Beim Start mit 4 umol ADP sind beide Parameter, Desaggregationsgeschwindigkeit und maximale Desaggregation bis zum 2. Tag signifikant erhöht. Beim Start mit Kollagen findet sich während der gesamten Beobachtungszeit keine signifikante Veränderung eines Parameters der Desaggregationsphase. Diese Tatsache findet ihre Erklärung darin, daß die Aggregation der Thrombozyten auf Kollagen hin irreversibel ist. Es besteht also Übereinstimmung mit den elektronenmikroskopischen Befunden von Barnhart et al. (5) sowohl über die Kollagen- als auch über die ADP induzierte Thrombozytenaggregation.
Der Wiederabfall der Parameter der Desaggregationsphase bei der ADP induzierten Aggregation ist ab 2 h postoperativ signifikant.
Wenn also ein Parameter der Thrombozytenaggregation nach Born auf die Gabe von Macrodex^{R} überhaupt reagiert, dann meist statistisch signifikant bis zum 2. Tag.

Der zeitliche Verlauf der Thrombozytenaggregation

Anhand des in "Material und Methoden" (Abb. 1, Seite 17) bereits gezeigten Blutentnahmeschemas läßt sich erkennen: Die erste postoperative Entnahme erfolgte noch am OP-Tag, 2 h nach Beendigung der Operation. Die nächste am darauffolgenden Tag, also mindestens 2 h + 24 h nach Infusion von 500 ml Macrodex^{R} (2. Tag). Die dann folgende Blutentnahme (3. Tag) war schon 2 h + 24 h + 24 h = 50 h nach Infusion, d.h. die seit der einmaligen Gabe von Macrodex^{R} vergangene Zeit entspricht mehr als 6 Halbwertszeiten zum Zeitpunkt des 3. Tages. Es sind also bei der Abnahme am 3. Tag weniger als 1,5 % der ursprünglichen Plasmakonzentration noch vorhanden, das

Macrodex^{R} ist also mit guter Näherung aus den Kreislauf eliminiert (die dieser Rechnung zugrundeliegende Halbwertszeit ist 8 h (59)). Nach Blutspiegelmessungen an gesunden männlichen Freiwilligen ist der Blutspiegel nach Infusion von 500 ml Macrodex^{R} 6 mg/ml (65); am 3. Tag ist er dann noch 0,09 mg/ml.
Aufgrund dieser Berechnungen ist es einsichtig, daß alle Effekte, die an die Anwesenheit von Macrodex^{R} im Körper gebunden sind, nur bis zum 2. Tag andauern dürfen.
Besonders die mit 4 umol gestartete Thrombozytenaggregation nach Born liefert also in der Aggregationsphase gute Ergebnisse, während die maximale Aggregation bei 2 umol ADP in ihrem Verhalten nicht mit der Pharmakokinetik des Dextrans übereinstimmt; dies beobachtete auch Preisner (57). Mit Kollagen gestartet spricht der Parameter ctg a des Born-Testes zu lange (3. Tag) an, die Lag Phase und die maximale Aggregation entsprechend der Pharmakokinetik an.
In der Desaggregationsphase (ctg b, D_{max}) ergibt sich nur beim Start mit 4 umol ADP eine statistisch signifikante und der Pharmakokinetik entsprechende Reaktion auf die Dextraninfusion.
Bei den später noch zu besprechenden Interruptiones sprachen jedoch alle Parameter der Aggregations- und Desaggregationsphase signifikant an.
Aufgrund unserer Ergebnisse halten wir die Thrombozytenaggregation nach Born, z.B. zur Überwachung der Thromboembolieprophylaxe durch Aggregationshemmung, beim Start mit 4 umol ADP in beiden Phasen, beim Start mit Kollagen nur in der Aggregationsphase (ohne Aggregationsgeschwindigkeit ctg a) für praktikabel.

Der fibrinstabilisierende Faktor (XIII)

Die postoperative Konzentration des Faktors XIII ist bis zum 2. Tag bei fertilen Frauen bzw. 3. Tag bei Frauen in der Post-

menopause signifikant niederer als der Ausgangswert. Der Wiederanstieg ist ebenfalls signifikant. Die postoperative Erniedrigung der Konzentration des Faktors XIII ist auch in der Literatur (40, 30) beschrieben; bei unseren Beobachtungen wurde der tiefste Wert schon 2 h postoperativ erreicht, während Hosenfeld den tiefsten Wert erst zwischen 3. und 6. Tag postoperativ und eine Erniedrigung des Spiegels bis zum 7. Tag beobachtete (40). Ob hier ein Zusammenhang zu der einmaligen Dextrangabe besteht, kann anhand unserer Arbeit nicht überprüft werden; ein unmittelbarer Zusammenhang zur Pharmakokinetik der Dextrane (s. Seite 72) wäre nur bis zum 2. Tag postoperativ denkbar.
Klinisch sahen wir keine Wundheilungsstörung im postoperativen Verlauf, was mit der Angabe aus der Literatur übereinstimmt, daß erst bei Faktor XIII Konzentrationen unter 50 % der Norm Komplikationen eintreten (63); der tiefste bei uns beobachtete Wert lag bei 60 %. Eine Aussage über den Zusammenhang von Wundheilungsstörung und Faktor XIII Konzentration kann folglich noch nicht gemacht werden.

Vergleich der Thrombozytenfunktion bei abdominalen und vaginalen Hysterektomien (s. Seite 67 f)

Preisner aus unserer Arbeitsgruppe (57) führte die von uns vorgeschlagene Thromboseprophylaxe bei 27 Patientinnen mit vaginaler Hysterektomie (Keine Karzinomträgerinnen) durch und untersuchte die Thrombozytenaggregation nach Born. Es traten keine allergischen Reaktionen, keine Blutungskomplikationen, keine Wundheilungsstörungen und keine Thrombosen oder Embolien auf. Die Parameter der Aggregationsphase wiesen 2 h postoperativ die größte Abweichung im Sinne einer herabgesetzten Aggregation der Thrombozyten auf. Ein statistischer Vergleich der Ergebnisse nach abdominalen und vaginalen Hysterektomien ergab bis zum 3. Tag keine einzige signifikante Abweichung und danach nur bei einigen wenigen Para-

metern nur an einem Tag (nie über mehrere Tage) signifikante Unterschiede, die jedoch keine Aussage über eine unterschiedliche Thrombozytenaggregation zulassen. Es kann also angenommen werden, daß während der ersten 2 postoperativen Tage unter Dextrangabe kein Unterschied in der Wirksamkeit besteht; später unter Sintromtherapie erscheint ein Unterschied unwahrscheinlich. Unter unserer Thromboembolieprophylaxe ist also der von Ludwig (47) beschriebene Unterschied der Bein- und Beckenvenenthromboserate zwischen abdominalem und vaginalem Vorgehen klinisch nicht mehr zu beobachten und aufgrund gleicher (keine signifikanten Unterschiede) Senkung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten auch nicht wahrscheinlich.

Die Thromboembolieprophylaxe

Nach Elimination des Macrodex^{R} aus dem Kreislauf (nach dem 2. Tag) steigt die Aggregationsfähigkeit nicht sprunghaft wieder an, sondern, in vielen Fällen signifikant, stetig bis zum 8., manchmal schon 5. Tag. Da ab dem 2. Tag postoperativ mit der Cumarintherapie mittels Sintrom begonnen wurde, kann aufgrund obiger Ergebnisse und der eingangs zitierten Literatur (46, 50) von einer suffizienten Thromboembolieprophylaxe mit einem wirksamen Frühschutz intra- und postoperativ gesprochen werden. Klinisch zeigten sich bei keiner Patientin Thrombosen, eine erhöhte Blutungsneigung, hämorrhagische Diathesen oder allergische Reaktionen. Diese Beobachtung stimmt mit der Literatur (61, 8, 12) überein, widerspricht aber Autoren (7, 23, 55), die unter Macrodex^{R} erhöhte Blutungsneigung und herabgesetzte Gerinnungsfähigkeit fanden.

Im Vergleich zu der in letzter Zeit vielverwandten Low Dose Heparingabe (44, 32) ist besonders auf die geringe Zahl von Nebenwirkungen unter Dextranen hinzuweisen. So mußte Gruber die Low Dose Heparinisierung in 8,5 % seiner Fälle wegen Ne-

benwirkungen abbrechen, die Dextrangabe dagegen nicht (32). Die von Kakkar gefundene Herabsetzung der Zahl tiefer Beinvenenthrombosen (43) konnte von uns nicht mituntersucht werden. Seine Methode jedoch (^{121}J-markiertes Fibrinogen) hat den Nachteil, daß sie nur Stunden vor einer tödlichen Lungenembolie u.U. noch keine Thrombosen nachweisen kann. Auch fand Gruber unter 318 Patienten bei Low Dose Heparin 6, bei Dextran nur eine tödliche Lungenembolie. Dieser Unterschied war wegen der geringen Zahl der Embolien nicht signifikant. Gruber kommt zu dem Schluß, daß Low Dose Heparin sicher die Zahl der tiefen Beinvenenthrombosen senkt, aber die Zahl tödlicher Lungenembolien möglicherweise nicht (32). Es könnte also die Hypothese aufgestellt werden, daß wohl das Dextran, nicht aber das Heparin in jedem Fall die Entstehung von Thrombosen verhindert.

Da auch die zur Zeit propagierte Low Dose Heparingabe nicht frei von einer nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungsrate ist, und offenbar auch nicht das ganze Feld der postoperativen Thromboseprophylaxe abdeckt (tödliche Lungenembolien), ist die intraoperative Gabe von 500 ml Macrodex^{R} und anschliessend Sintrom als Ergänzung (im Hinblick auf den Frühschutz bei Notfalloperationen) und Alternative (im Hinblick auf die tödlichen Lungenembolien) zu betrachten.

allergische Reaktionen

Bei keiner Patientin beobachteten wir nach der Dextraninfusion eine allergische Reaktion, wobei die geringe Fallzahl zu berücksichtigen ist.
Zur Prophylaxe allergischer Reaktionen empfiehlt Ahnefeld die genaue Beobachtung des Patienten einige Minuten lang nach Infusionsbeginn und Vorsicht bei Allergikern.
Zeigt sich eine anaphylaktische Reaktion nur in lokalen Hauterscheinungen (Urticaria, Flush), rät er zu Antihista-

minika; bei voll ausgebildetem Schock dagegen die übliche Schocktherapie (Adrenalin, Infusion) und Kortikosteroide (Prednisolon 0,25 - 1 g i.v.), bei Herz-Kreislaufstillstand Reanimationsmaßnahmen. (2)

Interruptio graviditatis

Allgemeine Werte

Die Thrombozytenzahl, Hb und Hk fallen zwar ab, aber nicht signifikant, was bei dem geringen Blutverlust (52,5 $\pm$ 19 ml) auch nicht anders zu erwarten ist. Ein wesentlicher Verdünnungseffekt, auch durch Einstrom von Flüssigkeit aus dem Gewebe, liegt also nicht vor.

Born-Test

Aggregationsphase

Hier reagieren alle Parameter, auch die maximale Aggregation bei 2 umol ADP, die bei den Hysterektomien nicht zuverlässig ansprachen, mit einer signifikanten Veränderung im Sinne einer Herabsetzung der Aggregationsfähigkeit. Im Vergleich zu den Dextranen ist die Aggregationshemmung ähnlich, vielleicht sogar stärker.

Desaggregationsphase

Hier reagieren alle Parameter im Sinne einer signifikant erhöhten Desaggregation, auch die, die unter Dextrangabe nicht reagieren. So entsteht hier ein Widerspruch zu den elektronenmikroskopischen Befunden von Barnhart (4), die auf Kollagen hin eine irreversible Aggregation sah. Bei den Interruptiones aber nehmen die Desaggregationsparameter bei Kollagen (ctg b d_{max}) nach dem Eingriff signifikant zu. Da bei der

Gruppe Interruptiones keine Therapie, die die Blutgerinnung beeinflussen könnte, vorgenommen wurde, ist als Erklärung für die Veränderung der Thrombozytenaggregation eine Einschwemmung von Aktivatoren bei dem Eingriff aus dem Endometrium zu diskutieren.

Faktor XIII

Die Faktor XIII Konzentration im Plasma fällt nach dem Eingriff signifikant um 40 % ab. Die Ursache dürfte wohl die recht große Wundfläche, die das entfernte Endometrium hinterläßt, sein.

Zusammenfassung

An 14 Patientinnen mit abdominaler Hysterektomie wurde gezeigt, daß mit einer einmaligen intraoperativen Gabe von 500 ml Macrodex^{R} und ab dem 2. Tag postoperativ beginnender Antikoagulantientherapie mit Sintrom^{R} (Quick-Wert 15 - 25 %) eine wirksame Thromboembolieprophylaxe durchzuführen ist. Durch Beobachtung der Thrombozytenaggregation nach Born konnte die Wirksamkeit und besonders der Frühschutz objektiviert werden. Der Verlauf des fibrinstabilisierenden Faktors weist einen signifikanten Abfall um 40 % auf. Hinweise auf eine mögliche Wundheilungsstörung stehen noch aus.

An 20 Patientinnen mit Interruptio graviditatis aus medizinischer Indikation zeigte sich auf den Eingriff ein zwar ähnlicher Effekt wie auf die Dextrangabe bei obigen Gruppen; da es jedoch zu einem Anstieg der Desaggregation bei Kollagen kam, kann der Effekt wahrscheinlich nicht gleich stark sein.

Aufgrund unserer Ergebnisse ist die Thrombozytenaggregation nach Born, gestartet mit 4 umol ADP, als besonders zuverlässiger Parameter der Thrombozytenaggregation zu betrachten (in der Aggregations- und Desaggregationsphase).

Anhang

Abdominale Hysterektomie

Mittelwert jedes Parameters an jedem Tag

Standardabweichung jedes Parameters an jedem Tag

statistische Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen

Interruptio graviditatis

Mittelwert jedes Parameters an jedem Tag

Standardabweichung jedes Parameters an jedem Tag

statistische Ergebnisse signifikante Unterschiede zwischen prae und 2 h post

Einheiten

Die in den folgenden Tabellen aufgeführten Zahlen sind die Maßzahlen der Parameter. Die Einheiten der Parameter sind folgende:

Thrombozytenzahl	in	1000 / ml
Hämoglobingehalt	in	g %
Hämatokrit	in	%
Faktor XIII	in	% der Norm
Lag-Phase	in	sec
maximale Aggregation	in	% der Transmissionsdifferenz zwischen PRP und PPP
maximale Desaggregation	in	% der maximalen Aggregation
ctg a	ist eine Verhältniszahl	
ctg b	ist eine Verhältniszahl	
TEG, r-Wert	in	sec
TEG, Ma-Wert	in	mm

Abdominale Hysterektomie

Thrombozytenzahl

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	230,7	206,0	190,0	210,7	260,3	290,1
		s	47,7	78,7	55,1	60,5	72,6	86,2
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	267,8	194,6	210,4	238,0	305,0	340,4
		s	92,4	66,3	67,8	79,5	102,0	95,5

Hämatokrit

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	46,1	33,9	35,7	36,6	37,1	37,8
		s	19,5	2,0	2,0	3,4	2,5	2,3
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	42,0	34,7	36,1	35,8	35,6	36,6
		s	22,2	1,8	1,8	1,8	1,5	2,1

Abdominale Hysterektomie

Hämoglobin

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	14,6	11,7	12,2	12,6	13,1	13,7
		s	0,93	0,79	1,00	1,19	0,83	1,06
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	15,1	11,4	12,2	12,7	13,4	13,2
		s	0,73	0,43	0,71	0,13	0,82	1,23

Faktor XIII

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	110,0	62,2	77,8	83,3	95,6	107,8
		s	12,2	13,9	8,3	12,2	12,4	12,0
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	98,0	62,0	70,0	82,0	90,0	98,0
		s	4,5	13,0	7,1	8,4	10,0	4,5

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Aggregationsphase

2 umol ADP

ctg a

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	8,6	4,0	5,2	6,1	10,2	8,6
		s	3,0	1,4	1,5	1,4	3,2	3,0
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	8,8	3,3	4,3	5,2	6,6	8,5
		s	2,2	1,3	1,3	1,9	1,0	3,2

maximale Aggregation

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	42,5	18,6	32,7	36,8	52,5	44,8
		s	15,0	13,9	22,0	26,1	27,3	26,3
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	44,3	24,3	32,6	41,4	43,7	49,4
		s	31,0	14,9	19,3	10,6	30,1	34,4

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Aggregationsphase

4 umol ADP

ctg a

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	10,2	4,3	6,4	7,8	10,0	9,7
		s	3,5	1,8	1,3	1,7	2,7	2,5
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	14,4	5,2	6,3	7,2	16,8	14,9
		s	1,8	1,1	2,0	2,0	1,8	3,4

maximale Aggregation

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	60,0	26,1	35,7	51,9	65,3	57,2
		s	11,9	8,3	6,8	13,0	14,2	14,0
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	66,1	23,3	46,5	48,1	54,3	62,5
		s	21,0	10,6	13,1	13,2	10,3	18,7

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Aggregationsphase

20 ug Kollagen

Lag Phase

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	65,0	98,1	87,2	75,7	59,9	64,2
		s	15,4	12,3	9,1	12,8	17,1	15,7
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	55,6	84,4	76,6	59,0	51,6	58,6
		s	19,4	20,9	13,2	7,5	17,4	13,3

ctg a

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	11,5	4,2	7,2	7,7	12,9	11,6
		s	0,98	2,35	1,75	1,62	0,68	0,94
Fertile	(n = 9)	$\bar{x}$	12,4	5,8	7,9	10,1	11,4	11,4

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Aggregationsphase

20 ug Kollagen

maximale Aggregation

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	87,6	38,8	61,1	79,5	92,8	87,8
		s	8,8	12,9	15,6	4,0	3,9	6,9
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	83,6	39,8	57,9	78,8	86,9	82,4
		s	5,9	13,3	10,9	4,5	8,1	5,7

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Desaggregationsphase

2 umol ADP

ctg b

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	0,36	1,88	0,27	0,54	0,24	0,20
		s	0,30	0,67	0,74	0,57	0,26	0,24
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	0,14	1,84	1,24	0,66	0,14	0,28
		s	0,17	0,50	0,52	0,64	0,11	0,28

maximale Desaggregation

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	25,3	71,4	50,7	38,7	25,0	26,1
		s	19,8	13,9	21,9	26,1	27,3	26,3
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	29,3	68,7	51,5	43,1	25,1	35,6
		s	21,9	16,0	16,3	24,4	24,4	26,1

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Desaggregationsphase

4 umol ADP

ctg b

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	0,31	0,73	0,60	0,48	0,19	0,20
		s	0,29	0,27	0,25	0,31	0,19	0,24
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	0,30	0,92	0,70	0,50	0,14	0,26
		s	0,32	0,53	0,34	0,34	0,09	0,24

maximale Desaggregation

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	22,3	66,2	54,5	30,7	19,6	23,7
		s	21,0	12,0	13,9	19,2	20,9	20,5
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	25,3	71,1	49,4	37,6	19,7	23,3
		s	22,4	11,1	11,5	18,1	15,5	21,7

Abdominale Hysterektomie

Born-Test, Desaggregationsphase

20 ug Kollagen

ctg b

			prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	0,02	0,13	0,09	0,10	0,04	0,06
		s	0,04	0,17	0,13	0,16	0,05	0,09
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	0,06	0,20	0,07	0,14	0,13	0,04
		s	0,09	0,16	0,08	0,11	0,08	0,06

maximale Desaggregation

Postmenopause	(n = 9)	$\bar{x}$	3,3	12,0	9,9	9,1	2,3	9,8
		s	5,7	11,7	14,5	14,6	3,5	17,7
Fertile	(n = 5)	$\bar{x}$	4,9	16,4	4,1	11,9	11,5	9,8
		s	6,9	9,8	6,2	8,6	8,6	4,9

Abdominale Hysterektomie

Thrombelastogramm

r-Wert

		prae	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
Postmenopause	$\bar{x}$	616	566	590	600	635	602
	s	34,1	98,8	83,2	69,9	169,0	178,0
	n	6	3	5	5	6	5
Fertile	$\bar{x}$	673	575	588	650	665	670
	s	121,0	45,0	63,0	63,8	114,0	90,0
	n	3	2	4	3	2	5

Ma-Wert

Postmenopause	$\bar{x}$	58,6	48,8	50,6	52,5	57,5	65,0
	s	8,6	5,3	5,0	2,5	3,0	4,0
	n	6	5	5	4	4	4
Fertile	$\bar{x}$	53,3	47,5	50,0	52,0	58,0	56,0
	s	3,4	6,6	2,9	4,3	10,0	3,6
	n	3	4	3	3	2	5

Thrombozytenzahl

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		-	-	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		-	+	-	+
2.Tag			-	-	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

Hämatokrit (Hk)

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	-	-	-	-
2h post		+	-	-	-
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

Hämoglobin (Hb)

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		-	-	+	+
2.Tag			-	-	+
3.Tag				-	-
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	-
3.Tag				-	-
5.Tag					-

Fibrinstabilisierender Faktor (XIII)

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		-	-	+	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				-	+
5.Tag					-

ctg a bei 2 µmol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

maximale Aggregation bei 2 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	-
3.Tag				+	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

utg a bei 4 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

maximale Aggregation bei 4 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				+	+
5.Tag					-

Lag Phase bei ZJ ug Kollagen

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					+

ctg a bei 20 ug Kollagen

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	+	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

maximale Aggregation bei 20 ug Kollagen

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	+	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					+

ctg_b bei 2 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				-	-
5.Tag					-

maximale Desaggregation bei 2 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	-	-	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	-	-
3.Tag				+	-
5.Tag					-

ctg_b bei 4 umol ADP

Gruppe Menopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

maximale Desaggregation bei 4 umol ADP

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		-	+	+	+
2.Tag			+	+	+
3.Tag				+	-
5.Tag					-

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae	+	+	-	-	-
2h post		+	+	+	+
2.Tag			-	+	+
3.Tag				+	+
5.Tag					-

maximale Desaggregation bei 20 ug Kollagen

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae bis 5.Tag	-------- keine Signifikanzen ---------				

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae bis 5.Tag	-------- keine Signifikanzen ---------				

ctg b bei 20 ug Kollagen

Gruppe Postmenopause

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae bis 5.Tag	-------- keine Signifikanzen ---------				

Gruppe Fertile

	2h post	2.Tag	3.Tag	5.Tag	8.Tag
prae bis 5.Tag	-------- keine Signifikanzen ---------				

Interruptio graviditatis
==========

allgemeine Werte

n = 20

		prae	2h post
Thrombozyten	$\bar{x}$	243,8	200,5
	s	68,0	59,4
Hämoglobin	$\bar{x}$	14,0	13,6
	s	0,9	0,9
Hämatokrit	$\bar{x}$	39,5	37,4
	s	2,9	3,5

fibrinstabilisierender Faktor (XIII)

n = 20

		prae	2h post
Faktor XIII	$\bar{x}$	109,0	68,0
	s	11,7	12,8

Interruptio graviditatis

Thrombozytenaggregation nach Born

Aggregationsphase

n = 20

			prae	2h post
2 umol ADP	ctg a	$\bar{x}$	9,2	5,1
		s	1,8	1,2
	$A_{max.}$	$\bar{x}$	48,8	24,8
		s	23,8	19,2
4 umol ADP	ctg a	$\bar{x}$	10,7	6,7
		s	2,0	2,6
	$A_{max.}$	$\bar{x}$	72,0	34,2
		s	17,1	17,7
20 ug Kollagen	Lag phase	$\bar{x}$	63,1	120,4
		s	9,3	53,1
	ctg a	$\bar{x}$	10,4	5,7
		s	1,5	2,5
	$A_{max.}$	$\bar{x}$	84,4	52,0
		s	6,4	12,9

Interruptio graviditatis

Thrombozytenaggregation nach Born

Desaggregationsphase

n = 20

			prae	2h post
2 umol ADP	ctg b	$\bar{x}$	1,5	2,3
		s	0,8	0,9
	$D_{max.}$	$\bar{x}$	33,0	61,6
		s	27,4	20,5
4 umol ADP	ctg b	$\bar{x}$	0,34	1,07
		s	0,41	0,73
	$D_{max.}$	$\bar{x}$	18,5	50,7
		s	11,7	18,1
20 ug	ctg b	$\bar{x}$	0,12	0,27
		s	0,14	0,26
	$D_{max.}$	$\bar{x}$	4,6	12,6
		s	8,0	11,5

Interruptio graviditatis

Statistische Testung der Unterschiede zwischen prae und 2h post

Thrombozytenzahl				-
Hämoglobin (Hb)				-
Hämatokrit (Hk)				-
Born-Test	Aggregationsphase	2 umol ADP	ctg a	+
			$A_{max.}$	+
		4 umol ADP	ctg a	+
			$A_{max.}$	+
		20 ug Kollagen	Lag Phase	+
			ctg a	+
			$A_{max.}$	+
	Desaggregationsphase	2 umol ADP	ctg b	+
			$D_{max.}$	+
		4 umol ADP	ctg b	+
			$D_{max.}$	+
		20 ug Kollagen	ctg b	+
			$D_{max.}$	+
Fibrinstabilisierender Faktor (XIII)				+

Literaturverzeichnis

(1) ALLEN, E.V., N.W.BARKER and E.A.HINES: Peripheral Vascular Diseases,
Philadelphia: Saunders & Co. 1947

(2) AHNEFELD, F.W. und K.STEINBEREITHNER: Zusammenfassung der Diskussion zum Thema: Indikation, Wirkung und Nebenwirkung kolloidaler Volumenersatzmittel,
in: AHNEFELD, F.W., H.BERGMANN, G.BURRI, W.DICK, M. HALMAGYI und E.RÜGHEIMER (Hrsg.): Klinische Anaesthesie und Intensivtherapie Band 9: Indikation,Wirkung und Nebenwirkung kolloidaler Volumenersatzmittel, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1975, S. 92 - 103

(3) ARFORS, K.E., H.C.HINT, F.N.MCKENZIE, N.A.MATHESON and E.SVENSJÖ: The Effect of Dextran and Heparin on platelet Reactivity in Vivo,
Bibl. anat. (Basel) 1971, 348 - 351

(4) BARNHART, M.I., J.GILROY and J.S.MEYER: The Treatment of Acute Stroke with Dextran 40,
JAMA 210, 293 - 298 (1969)

(5) BARNHART, M.I., Z.T.WALSH and J.A.ROBINSON: A three Dimensional View of Platelet Responses to Chemical Stimuli,
Annales New York Academy of Sciences 201, 360 - 390 (1970)

(6) BECK, E., F.DUCKERT und A.VOGEL: Der Einfluß des fibrinstabilisierenden Faktors auf Funktion und Morphologie von Fibroblasten in vitro,
Z. Zellforschung 57, 327 - 346 (1962)

(7) BERGENTZ, S.-E., O.EIKEN and I.M.NILSSON: The Effect of Dextran of Various Molecular Weight on the Coagulation in Dogs,
Thromb. Diath. Haemorrh. 16, 15 - 24 (1961)

(8) BERGQUIST, E., D.BERGQUIST, H.BRONGE, S.DAHLGREEN and B.LINDQUIST: Leg Vein Thrombosis Diagnosted by 125 J Fibrinogen Test in Patients with Fracture of the Hip. A Study of the Effect of Early Prophylaxis with Dicumarol or Dextran 70,
Vasa 1973 II, 121 - 126

(9) BLOOM, W.L., D.S.HARMER, M.F.BRYANT and S.S.BREWER: Coating of Vascular Surfaces and Cells. A New Concept in Prevention of Intravascular Thrombosis,
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 115, 384 - 386 (1964)

(10) BOHN, H. und H.HAUPT: Eine quantitative Bestimmung von FXIII mit Anti-Faktor XIII-Serum,
Thromb. Diath. Haemorrh. 19, 305 - 315 (1968)

(11) BOHN, H., H.HAUPT und T.KRANZ: Die molekulare Struktur der fibrinstabilisierenden Faktoren des Menschen,
Blut, Zeitschrift für die gesamte Blutforschung 25, 235 - 248 (1972)

(12) BONNAR, J. and J.WALSH: Prevention of Thrombosis after Pelvic Surgery by British Dextran 70,
Lancet 1972 I, 614 - 616

(13) BORN, G.V.R.: Aggregation of Blood Platelets by ADP and its Reversal,
Nature 194, 927 - 929 (1962)

(14) BORN, G.V.R. and M.J.CROSS: The Aggregation of Blood Platelets,
J. Physiol. 168, 178 - 195 (1963)

(15) BRIEL, R.C., S.KUNZ und E.KIDESS: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thromboembolieprophylaxe mit Dextran 60,
I. Mitteilung: Die Beeinflussung der Gerinnungsfunktion.
II. Mitteilung: Veränderung der Fibrinolyse.
Die Intensivtherapie (im Druck)

(16) BÜCHERLI, E. und I.KONCZ: Beitrag zur Wirkungsweise des Antikoagulans Thrombocid,
Klin. Wschr. 29, 650 - 654 (1951)

(17) BYGDEMAN, S.: Prevention and Therapy of Thromboembolic Complications with Dextran,
Progr. Surg. 7, 114 - 139 (1969)

(18) BYGDEMAN, S., R.ELIASSON and B.GULLBRING: Effect of Dextran Infusion on the Adenosin Diphosphate Induced Adhaesiviness and the Spreading Capacity of Human Blood Platelets,
Thromb. Diath. Haemorrh. 15, 451 - 456 (1966)

(19) BYDGEMAN, S. and R.ELIASSON: Effect of Dextrans on Platelet Adhaesiviness and Aggregation,
Scand. J. clin. Lab. Invest. 20, 17 - 23 (1967)

(20) CRAFOORD, C. and J.E.JORPES: Heparin as a Prophylactic against Thrombosis,
J. Amer. med. Ass. 116, 2831 - 2835 (1941)

(21) DERRICK, J.R. and M.M.GUEST: Clinical Experience with Low Molecular Weight Dextran in Ischemic Problems,
in: THOMAS, C.C. (Hrsg.): Dextrans. Current Concepts of Basic Actions and Clinical Applications,
Springfield 1971, 203 - 208

(22) DHALL, D.P., P.N.BENNETT and N.A.MATHESON: Effect of Dextran 70 Infusion on Platelet Adhaesiviness after Operation,
Brit. J. Surg. 55, 289 - 290 (1968)

(23) EICHLER, J. and G.STEPHAN: The Effect of Plasma Substitutes on Coagulation,
Bibl. haematol.(Karger) 33, 452 - 456 (1969)

(24) ENCKE, A., K.SCHIMPF, B.KOMMERELL, K.H.GRÖZINGER, H.GILSDORF, M.WANKE und H.G.LASCH: Veränderungen der Blutgerinnung bei der akuten experimentellen Pankreatitis des Hundes,
Klin. Wschr. 44, 90 - 95 (1966)

(25) EWALD, R.A., I.W.EICHELBERGER jr., A.A.JONG, H.J.WEISS and W.H.CROSBY: The Effect of Dextran on Platelet Factor 3 Activity in Vitro and in Vivo Studies,
Transfusion 5, 109 - 119 (1965)

(26) FISCHER, M.: Das Verhalten einiger Thrombozytenfunktionen in Gegenwart verschiedener Volumenersatzmittel,
Folia haematologica 92, 485 - 490 (1969)

(27) FISCHER, M., K.LECHNER und F.PESENDORFER: Erfahrungen mit Rheomacrodex bei der Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen,
Med. Welt 14, 712 - 714 (1966)

(28) FOLSE, R. and J.C.COPE: A Comparison of the Peripheral and Central Hemodynamic Effect of Regular and Low Molecular Weight Dextran in Patients with Ischemic Limbs,
Surgery 58, 779 - 788 (1965)

(29) GELIN, L.E., K.KORSAN-BENGTSEN, J.YGGE and B.ZEDERFELDT: Influence of Low Viscous Dextran on the Hemostatic Mechanism,
Acta chir. Scand. 122, 324 - 328 (1961)

(30) GIERHAKE, F.W., W.VOLKMANN und W.BECKER:Faktor XIII-Konzentration und Wundheilung,
Dtsch. Med. Wschr. 95, 1472 - 1475 (1970)

(31) GIERHAKE, F.W., N.PAPASTAVROU, K.ZIMMERMANN, H.BOHN und H.G.SCHWICK: Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch FXIII Substitution. Ergebnisse eines Doppelblindversuches,
Deutsche Medizinische Wochenschrift 99, 1004 - 1009 (1974)

(32) GRUBER, U.F., F.DUCKERT, R.FRIDRICH, J.TORHORST and J. REM: Prevention of Postoperative Thromboembolism by Dextran 40, Low Doses of Heparin or Xantinol Nictinate,
Lancet 1977 I, 207 - 210

(33) HAHN, F.: Zur Pharmakologie und Toxikologie körperfremder kolloider Blutersatzmittel,
Bibl. haemat. 12, 137 - 172 (1961)

(34) HAID, F.: Zur Diagnose und Therapie der Venenerkrankungen in der Praxis,
Med. Welt 36, 2047 - 2051 (1965)

(35) HARTERT, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren,
Klin. Wschr. 26, 557 - 583 (1948)

(36) HAUCK,G. und H.SCHRÖER: Fortschritte auf dem Gebiet der Lehre von der Blutgerinnung,
Hippokrates 40, 2 - 8 (1969)

(37) HELD, H. und C.SCHUNTER: Arzneimittelinteraktionen mit Cumarinen,
Dtsch. med. Wschr. 102, 355 - 358 (1977)

(38) HEY, D., H.DITTER, D.BERNDT und H.NEUHOF: Die Beeinflussung der Kollagen induzierten Plättchenaggregation durch verschiedene Plasmaersatzmittel,
Med. Welt 24, 1167 - 1170 (1973)

(39) HOFMEIER, M.: Über die Häufigkeit der Thrombose nach gynäkologischen Operationen und im Wochenbett,
Zbl. Gynäk. 33, 21 - 24 (1909)

(40) HOSENFELD, D. und N.KAISER: Das Verhalten des FXIII nach Operationen. I.Mitteilungen,
Med. Welt 6, 286 - 288 (1969)

(41) HUGUES, J. et M.LAPIERE: Nouvelles recherches sur l'accolement des plaquettes aux fibres de collagène,
Thromb. Diath. Haemorrh. 11, 327 - 354 (1964)

(42) JORPES, J.E.: Heparin in the Treatment of Thrombosis,
2. Aufl. London: Oxford University Press 1946

(43) KAKKAR, V.V.: Low Doses of Heparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis,
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 16, 235 - 243 (1973)

(44) KAKKAR, V.V., A.N.NICOLAIDES and E.S.FIELD: Low Doses of Heparin in the Prevention of Deep Vein Thrombosis,
Lancet 1971 II, 669 - 671

(45) LOENNECKEN, S.J.: Plasmaexpander bei Schädelhirnverletzten,
Anaesthesist 8, 270 - 272 (1959)

(46) LÜDERS, K. und L.KOSLOWSKI: Vergleichende Untersuchungen über Thromboseprophylaxe mit Macrodex^{R}, Heparin und Marcumar,
Die Infusionstherapie, Sonderheft 1, 20 - 25 (1973)

(47) LUDWIG, H.: Bein- und Beckenvenenthrombose. Gynäkologische Aspekte,
Münchener Medizinische Wochenschrift 115, 2189 - 2194 (1973)

(48) MARTINOVIC, N. and D.MELROSE: The Use of Low Molecular Weight Dextran in Extracorporal Circulation,
J. Cardiovasc. Surg. 4, 610 - 616 (1963)

(49) MARTIUS, C. und D. NITZ-LITZOW: Oxydative Phosphorylie-
sierung und Vitamin K-Mangel,
Biochem. Biophys. Acta 12, 152 - 153 (1953)

(50) MAYER, W.: Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie,
Stuttgart: Schattauer 1967

(51) MORAWITZ, P.: Die Chemie der Blutgerinnung,
Erg. Physiol. 4, 307 - 324 (1905)

(52) NILSSON, I.M. and O.EICKEN: Further Studies on the Ef-
fect of Dextran of Various Molecular
Weight on the Coagulation Mechanism,
Thromb. Diath. Haemorrh. 11, 38 - 50(1964)

(53) PATAT, F. und H.MEYER: Über die Fermentpolymerisation.
II. Zur Kinetik der enzymatischen Dextran-
synthese,
Biochem. Zschr. 330, 209 - 217 (1958)

(54) PENICK, G.D., I.I.DEJANOV, H.R.ROBERTS and W.P.WEBSTER:
Elevation of F.VIII in Hypercoagulable
States,
in: BRINKHOUS, K.M., I.S.WRIGHT, F.KOLLER, F.
STREULI and F.DUCKERT: Diffuse Intravascu-
lar Clotting,
Stuttgart: Schattauer 1966, S. 39

(55) PFEIFER, G.W., D.JENTSCH, J.KRÜGER, J.DUDECK and M.DIETZ:
Influence of Rapid Infusion of Colloidal
Plasma Volume Expanders on Platelet Func-
tion and Plasma Clotting Factors,
Bibl. haemat. (Karger) 33, 481-491 (1969)

(56) PONDER, E. and R.V.PONDER: The Interaction of Dextran
with Serumalbumin, Gammaglobulin and Fibri-
nogen,
J. Gen. Physiol. 43, 753 - 758 (1960)

(57) PREISNER, A.: Früh- und Spätthromboembolieprophylaxe.
Gerinnungsphysiologische Untersuchungen,
Dissertation, Tübingen 1978

(58) RATHMAN, S., E.ADELSON, A.SCHWEBEL and R.D.LANGDELL: Adsorption of Carbon-14-Dextran to Human Blood Platelets and Red Blood Cells in Vitro,
Vox Sang. 1975 II, 104 - 109

(59) RICK, W.: Klinische Chemie und Mikroskopie. Eine Einführung,
3. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1974

(60) SCULLY, N.J., H.E.STAVELY, J.SKOK, A.R.STANELY, J.K.DALE, J.T.WAKE, E.B.HODGE, W.CHORNEY, R.WATANABE and R.BALDWIN: Biosynthesis of ^{14}C Labeled Form of Dextran,
Science 115, 87 - 89 (1952)

(61) VINAZZER, H.: Die postoperative Thrombosebereitschaft. Entstehungsursachen und prophylaktische Möglichkeiten,
Stuttgart: Schattauer 1969

(62) VIRCHOW, R.: Handbuch spezieller Pathologie und Therapie Band I,
Erlangen: Enke 1854, S. 158

(63) WACHTEL, E.: Biochemie und klinische Bedeutung des Gerinnungsfaktors XIII,
Pharmazeutische Zeitung 40, 1571 - 1578 (1973)

(64) WALLENIUS, G.: Renal Clearence of Dextran as a Measure of Glomerular Permeability,
Acta soc. med. Upsal. 59, Suppl. 4, 1 - 91 (1954)

(65) WEISS, H.J.: The Effect of Clinical Dextran on Platelet Aggregation, Adhaesion and ADP Release in Man: in Vivo and in Vitro Studies,
J. Lab. clin. Med. 69, 37 - 46 (1967)

(66) WILLE, P.: Operation und Blutgerinnung
Leipzig: Barth 1964

(67) WRIGHT, H.B., S.B.OSBORN and D.G.EDMUNDS : Effects of Postoperativ Bedrest and Early Ambulation on the Rate of Venous Blood Flow
Lancet 1951 I, 22-26

Herrn Prof. Dr. E. Kidess danke ich für das Thema der vorliegenden Arbeit, für deren zügigen Ablauf und die geduldige Unterstützung.

Herrn Dr. Rietsch vom Institut für medizinische Biometrie sage ich für die gute Zusammenarbeit bei der statistischen Auswertung Dank.

Frl. Dieter und Frl. Leipold schulde ich für die Hilfe bei der Erarbeitung der Labortechniken Dank.

Herrn Dr. R. C. Briel danke ich für die Beratung bei Fragen der Methodik und der Auswertung.

Lebenslauf

Am 22. Juli 1953 wurde ich, Heinz Miller, in Ulm/Donau als Sohn des Konstantin Miller und der Elfriede Miller geboren. Hier besuchte ich vier Jahre lang die Grundschule und wechselte 1964 auf das Gymnasium über. Im Jahre 1965 übersiedelte ich mit meinen Eltern nach Stuttgart.

Am Gottlieb-Daimler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt setzte ich meine Schulausbildung fort und beendete sie am 13. Juni 1972 mit dem Abitur.

Zum Wintersemester 1972/73 schrieb ich mich an der Universität Tübingen im Fach Medizin ein. Nachdem ich am 27. August 1974 die ärztliche Vorprüfung abgelegt hatte, beendete ich am 16. Oktober 1978 das Medizinstudium mit dem Staatsexamen.